

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lumakaftor (lumacaftor) og 125 mg ivakaftor (ivacaftor).

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Én filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lumakaftor (lumacaftor) og 125 mg ivakaftor (ivacaftor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, ovale tabletter (størrelse  $14 \times 7,6 \times 4,9$  mm) som har "1V125" i svart trykk på den ene siden.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Rosa, ovale tabletter (størrelse  $14 \times 8,4 \times 6,8$  mm) som har "2V125" i svart trykk på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Orkambi tabletter er indisert til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter 6 år og eldre som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Orkambi skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av CF. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte *F508del*-mutasjonen i begge alleler av *CFTR*-genet.

## Dosering

**Tabell 1: Doseringsanbefalinger hos pasienter 6 år og eldre**

<b>Alder</b>	<b>Dose</b>	<b>Total døgndose</b>
6 til 11 år	2 tabletter med lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg hver 12. time	lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 500 mg
12 år eller eldre	2 tabletter med lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg hver 12. time	lumakaftor 800 mg/ ivakaftor 500 mg

Pasientene kan starte behandlingen hvilken som helst dag i uken. Dette legemidlet bør tas sammen med fettholdig mat. Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas rett før eller rett etter dosering (se pkt. 5.2).

### *Glemt dose*

Dersom det er gått mindre enn 6 timer fra dosen ble glemt, skal den fastsatte dosen tas sammen med fettholdig mat. Dersom det er gått mer enn 6 timer, skal pasienten få beskjed om å vente til neste fastsatte dose. Du skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for den glemte dosen.

### *Samtidig bruk av CYP3A-hemmere*

Dosejustering er ikke nødvendig når behandling med CYP3A-hemmere innledes hos pasienter som bruker Orkambi. Når behandling innledes hos pasienter som bruker sterke CYP3A-hemmere, skal imidlertid dosen reduseres til én tablett daglig (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter i alderen 6–11 år, lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter 12 år og eldre) den første behandlingsuken for å ta høyde for lumakaftors induserende effekt ved "steady state". Etter dette bør det fortsettes med anbefalt døgndose.

Dersom behandlingen avbrytes i mer enn én uke og startes opp igjen mens pasienten bruker sterke CYP3A-hemmere, skal dosen reduseres til én tablett daglig (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter i alderen 6–11 år, lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter 12 år og eldre) den første behandlingsuken etter ny oppstart. Etter dette bør det fortsettes med anbefalt døgndose (se pkt. 4.5).

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales en dosereduksjon.

Det er ingen erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Derfor bør Orkambi, etter vurdering av risiko mot nytte ved behandling, brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, i en redusert dose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

For dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, se tabell 2.

**Tabell 2: Dosejusteringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon**

Nedsatt leverfunksjon	Dosejustering	Total døgndose
Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A)	Ingen dosejustering	<i>For pasienter i alderen 6 til 11 år</i> 400 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor  <i>For pasienter 12 år og eldre</i> 800 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor
Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B)	<i>For pasienter i alderen 6 til 11 år</i> 2 tabletter på 100 mg/125 mg om morgenen + 1 tablett på 100 mg/125 mg om kvelden (12 timer senere)  <i>For pasienter 12 år og eldre</i> 2 tabletter på 200 mg/125 mg om morgenen + 1 tablett på 200 mg/125 mg om kvelden (12 timer senere)	<i>For pasienter i alderen 6 til 11 år</i> 300 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor  <i>For pasienter 12 år og eldre</i> 600 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)	<i>For pasienter i alderen 6 til 11 år</i> 1 tablett på 100 mg/125 mg om morgenen + 1 tablett på 100 mg/125 mg om kvelden (12 timer senere) eller en redusert døgndose  <i>For pasienter 12 år og eldre</i> 1 tablett på 200 mg/125 mg om morgenen + 1 tablett på 200 mg/125 mg om kvelden (12 timer senere) eller en redusert døgndose	<i>For pasienter i alderen 6 til 11 år</i> 200 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor eller en redusert døgndose  <i>For pasienter 12 år og eldre</i> 400 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor eller en redusert døgndose

*Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Orkambi hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele. Pasientene skal ikke tygge, knuse eller løse opp tablettene.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Pasienter med CF som er heterozygot for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet

Lumakaftor/ivakaftor har ikke effekt hos pasienter med CF som har *F508del*-mutasjonen i ett allel pluss et annet allel med en mutasjon som antas å medføre manglende CFTR-produksjon eller som ikke responderer på ivakaftor *in vitro* (se pkt. 5.1).

##### Pasienter med CF som har en regulerings (klasse III)-mutasjon i *CFTR*-genet

Lumakaftor/ivakaftor har ikke blitt undersøkt hos pasienter med CF som har en regulerings (klasse III)-mutasjon i *CFTR*-genet i ett allel, med eller uten *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Da eksponeringen av ivakaftor reduseres svært signifikant når det gis i kombinasjon med lumakaftor, bør lumakaftor/ivakaftor ikke brukes hos disse pasientene.

##### Respirasjonsbivirkninger

Respirasjonsbivirkninger (f.eks. ubehag i brystet, dyspné, bronkospasme og respirasjonsforstyrrelser) var mer vanlige ved oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Alvorlige respirasjonsbivirkninger ble sett hyppigere hos pasienter med prosent forventet forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (ppFEV<sub>1</sub>) < 40, og kan medføre seponering av legemidlet. Klinisk erfaring hos pasienter med ppFEV<sub>1</sub> < 40 er begrenset, og tettere oppfølging av disse pasientene anbefales under oppstart av behandling (se pkt. 4.8). Et forbigående fall i FEV<sub>1</sub> er også observert hos enkelte pasienter etter oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Det foreligger ingen erfaring med oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med lungeforverring, og oppstart av behandling hos pasienter med lungeforverring anbefales ikke.

##### Effekt på blodtrykk

Økt blodtrykk er observert hos noen pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor. Blodtrykket bør overvåkes regelmessig hos alle pasienter under behandling (se pkt. 4.8).

##### Pasienter med fremskreden leversykdom

Leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert fremskreden leversykdom, kan foreligge hos pasienter med CF. Forverring av leverfunksjonen hos pasienter med fremskreden leversykdom er rapportert. Dekompensert leverfunksjon, inkludert leversvikt som medførte dødsfall, er rapportert hos CF-pasienter med underliggende cirrhose med portal hypertensjon som har fått lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med fremskreden leversykdom og kun dersom nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom lumakaftor/ivakaftor brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter oppstart av behandling og dosen bør reduseres (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

##### Lever- og gallebivirkninger

Forhøyede transaminaser er vanlig rapportert hos pasienter med CF som får lumakaftor/ivakaftor. I noen tilfeller har disse økningene vært forbundet med samtidig økning i totalbilirubin i serum. Transaminaseøkninger er observert hyppigere hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter (se pkt. 4.8).

Fordi en sammenheng med leverskade ikke kan utelukkes, anbefales kontroll av leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) før oppstart med lumakaftor/ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med forhøyet ALAT, ASAT eller bilirubin, bør hyppigere overvåking overveies.

Ved signifikant ALAT- eller ASAT-økning, med eller uten forhøyet bilirubin (enten ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense [ULN], eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN og bilirubin > 2 x ULN og/eller klinisk gulsott), bør dosering med lumakaftor/ivakaftor avbrytes og laboratorieprøver

overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. En grundig utredning av mulige årsaker skal foretas, og pasienter skal følges nøye for klinisk progresjon. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta doseringen overveies (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

### Interaksjoner med legemidler

#### *CYP3A-substrater*

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor. Samtidig bruk av sensitive CYP3A-substrater eller CYP3A-substrater med smal terapeutisk indeks er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hormonelle antikonseptiva, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare, bør ikke anses som en effektiv prevensjonsmetode ved samtidig bruk av Orkambi (se pkt. 4.5).

#### *Sterke CYP3A-induktorer*

Ivakaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor eller ivakaftor monoterapi. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til ivakaftor ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med behandling med lumakaftor/ivakaftor.

### Pasienter etter organtransplantasjon

Lumakaftor/ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med immunsuppressiva.

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på eksponering og angitte doser, anses interaksjonsprofilen å være den samme for alle styrker og legemiddelformer.

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor og ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer gitt som monoterapi. Det foreligger potensial for at andre legemidler påvirker lumakaftor/ivakaftor ved bruk, og også for at lumakaftor/ivakaftor påvirker andre legemidler.

### Potensial for at andre legemidler påvirker lumakaftor/ivakaftor

#### *CYP3A-hemmere*

Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, påvirket ikke eksponeringen av lumakaftor, men økte ivakaftoreksponeringen 4,3 ganger. På grunn av lumakaftors induserende effekt på CYP3A, ved "steady state", forventes ikke netto eksponering av ivakaftor gitt

sammen med en CYP3A-hemmer å overskride eksponeringen når det gis uten lumakaftor i en dose på 150 mg hver 12. time, den godkjente dosen ved ivakaftor monoterapi.

Dosejustering er ikke nødvendig når behandling med CYP3A-hemmere innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor. Når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker sterke CYP3A-hemmere, bør imidlertid dosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det anbefales ingen dosejustering ved samtidig bruk av moderate eller svake CYP3A-hemmere.

#### *CYP3A-induktorer*

Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, hadde minimal effekt på eksponeringen av lumakaftor, men reduserte ivakaftoreksponeringen (AUC) med 57 %. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og sterke CYP3A-induktorer er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det anbefales ingen dosejustering ved samtidig bruk av moderate eller svake CYP3A-induktorer.

#### Potensial for at lumakaftor/ivakaftor påvirker andre legemidler

##### *CYP3A-substrater*

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor. Ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer gitt som monoterapi. Netto effekt av behandling med lumakaftor/ivakaftor forventes å være sterk CYP3A-induksjon. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og CYP3A-substrater kan derfor redusere eksponeringen av disse substratene (se pkt. 4.4).

##### *P-gp-substrater*

*In vitro*-studier har indikert at lumakaftor har potensial til å både hemme og indusere P-gp. I tillegg viste en klinisk studie med ivakaftor monoterapi at ivakaftor er en svak P-gp-hemmer. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og P-gp-substrater (f.eks. digoksin) kan derfor påvirke eksponeringen av disse substratene.

##### *CYP2B6- og CYP2C-substrater*

Interaksjon med CYP2B6- og CYP2C-substrater har ikke blitt undersøkt *in vivo*. *In vitro*-studier indikerer at lumakaftor har potensial til å indusere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, men hemming av CYP2C8 og CYP2C9 er også observert *in vitro*. I tillegg indikerer *in vitro*-studier at ivakaftor kan hemme CYP2C9. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor kan derfor påvirke (dvs. øke eller redusere) eksponeringen av CYP2C8- og CYP2C9-substrater, redusere eksponeringen av CYP2C19-substrater og redusere eksponeringen av CYP2B6-substrater betydelig.

#### Potensial for at lumakaftor/ivakaftor interagerer med transportproteiner

*In vitro*-eksperimenter viser at lumakaftor er et substrat for brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP). Samtidig bruk av Orkambi og legemidler som hemmer BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av lumakaftor. Lumakaftor hemmer organisk aniontransportprotein (OAT) 1 og 3. Lumakaftor og ivakaftor hemmer BCRP. Samtidig bruk av Orkambi og legemidler som er substrater for OAT1/3 og BCRP-transport, kan øke plasmakonsentrasjonen av slike legemidler. Lumakaftor og ivakaftor er ikke hemmere av OATP1B1, OATP1B3 og organisk kationtransportprotein (OCT) 1 og 2. Ivakaftor er ikke en hemmer av OAT1 og OAT3.

#### Kjente og andre potensielt signifikante interaksjoner

Tabell 3 viser kjent eller forventet effekt av lumakaftor/ivakaftor på andre legemidler eller effekt av andre legemidler på lumakaftor/ivakaftor. Informasjonen rapportert i tabell 3 kommer hovedsakelig fra *in vitro*-studier. Anbefalingene gitt under "Klinisk kommentar" i tabell 3 er basert på interaksjonsstudier, klinisk relevans eller forventede interaksjoner som følge av eliminasjonsvei. Interaksjoner med størst klinisk relevans er listet først.

**Tabell 3: Kjente og andre potensielt signifikante interaksjoner – doseringsanbefalinger for bruk av lumakaftor/ivakaftor sammen med andre legemidler**

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Samtidige legemidler med størst klinisk relevans</b>		
<b>Antiallergiske midler:</b> montelukast	↔ LUM, IVA  ↓ montelukast På grunn av CYP3A/2C8/2C9-induksjon forårsaket av LUM	Det anbefales ingen dosejustering av montelukast. Relevant klinisk overvåking bør foretas, som praktisk mulig, ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av montelukast, noe som kan redusere dets effekt.
feksofenadin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ feksofenadin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Dosejustering av feksofenadin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av feksofenadin.
<b>Antibiotika:</b> klaritromycin, telitromycin	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av klaritromycin, telitromycin  ↓ klaritromycin, telitromycin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor når behandling med klaritromycin eller telitromycin innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor.  Dosen av lumakaftor/ivakaftor bør reduseres til én tablett daglig den første behandlingsuken når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker klaritromycin eller telitromycin.  Et alternativ til disse antibiotika, som azitromycin, bør overveies. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av klaritromycin og telitromycin, noe som kan redusere deres effekt.



<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
erytromycin	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av erytromycin	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor ved samtidig bruk av erytromycin.
	↓ erytromycin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Et alternativ til erytromycin, som azitromycin, bør overveies. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av erytromycin, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Antikonvulsiva:</b> karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av disse antikonvulsiva	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antikonvulsiva er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor og antikonvulsivet kan reduseres signifikant, noe som kan redusere effekten av begge virkestoffer.
<b>Antimykotika:</b> itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av disse antimykotika	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor når behandling med disse antimykotika innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Dosen av lumakaftor/ivakaftor bør reduseres til én tablett daglig den første behandlingsuken når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker disse antimykotika.
	↓ posakonazol På grunn av UGT-forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antimykotika er ikke anbefalt. Pasienter bør overvåkes nøye for gjennombrudd av soppinfeksjoner dersom slike legemidler er nødvendige. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse antimykotika, noe som kan redusere deres effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
flukonazol	<p>↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av flukonazol</p> <p>↓ flukonazol På grunn av induksjon forårsaket av LUM. Flukonazol utskilles hovedsakelig via nyrene som uendret legemiddel, men med sterke induktorer er det observert en liten reduksjon i eksponeringen av flukonazol</p>	<p>Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor ved samtidig bruk av flukonazol.</p> <p>En høyere dose av flukonazol kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av flukonazol, noe som kan redusere dets effekt.</p>
<b>Antiinflammatoriske midler:</b> ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen På grunn av CYP3A/2C8/2C9-induksjon forårsaket av LUM</p>	<p>En høyere dose av ibuprofen kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av ibuprofen, noe som kan redusere dets effekt.</p>
<b>Antimykobakterielle midler:</b> rifabutin, rifampicin*, rifapentin	<p>↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av antimykobakterielle midler</p> <p>↓ rifabutin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM</p> <p>↔ rifampicin, rifapentin</p>	<p>Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antimykobakterielle midlene er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor vil bli redusert, noe som kan redusere effekten av lumakaftor/ivakaftor.</p> <p>En høyere dose av rifabutin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av rifabutin, noe som kan redusere dets effekt.</p>

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Benzodiazepiner:</b> midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA  ↓ midazolam, triazolam På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse benzodiazepinene er ikke anbefalt. Lumakaftor/ivakaftor vil redusere eksponeringen av midazolam og triazolam, noe som vil redusere deres effekt.
<b>Hormonelle antikonseptiva:</b> etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener	↓ etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener På grunn av CYP3A/UGT-induksjon forårsaket av LUM	Hormonelle antikonseptiva, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare, bør ikke anses som en effektiv prevensjonsmetode ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av hormonelle antikonseptiva, noe som kan redusere deres effekt.
<b>Immunsuppressiva:</b> ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (brukes etter organtransplantasjon)	↔ LUM, IVA  ↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse immunsuppressiva er ikke anbefalt. Lumakaftor/ivakaftor vil redusere eksponeringen av disse immunsuppressiva, noe som kan redusere effekten av disse immunsuppressiva. Bruk av lumakaftor/ivakaftor hos organtransplanterte pasienter har ikke blitt undersøkt.
<b>Protonpumpehemmere:</b> esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol På grunn av CYP3A/2C19-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse protonpumpehemmerne kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse protonpumpehemmerne, noe som kan redusere deres effekt.
<b>Naturlegemidler:</b> johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av johannesurt	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og johannesurt er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor vil bli redusert, noe som kan redusere effekten av lumakaftor/ivakaftor.
<b>Andre samtidige legemidler med klinisk relevans</b>		
<b>Antiarytmika:</b> digoksin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ digoksin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Serumkonsentrasjonen av digoksin bør overvåkes og dosen bør titreres for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av digoksin.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Antikoagulantia:</b> dabigatran	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ dabigatran På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Relevant klinisk overvåking bør foretas ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Dosejustering av dabigatran kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ warfarin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av CYP2C9 forårsaket av LUM	Internasjonal normalisert ratio (INR) bør overvåkes når samtidig bruk av warfarin og lumakaftor/ivakaftor er nødvendig. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av warfarin.
<b>Antidepressivas:</b> citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA  ↓ citalopram, escitalopram, sertralin På grunn av CYP3A/2C19-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse antidepressiva kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse antidepressiva, noe som kan redusere deres effekt.
bupropion	↔ LUM, IVA  ↓ bupropion På grunn av CYP2B6-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av bupropion kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av bupropion, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Kortikosteroider, systemiske:</b> metylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA  ↓ metylprednisolon, prednison På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse systemisk kortikosteroidene kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av metylprednisolon og prednison, noe som kan redusere deres effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>H2-blokkere:</b> ranitidin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ ranitidin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Dosejustering av ranitidin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av ranitidin.
<b>Orale blodglukosesenkende midler:</b> repaglinid	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinid På grunn av CYP3A/2C8- induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av repaglinid kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av repaglinid, noe som kan redusere dets effekt.

Merk: ↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring, LUM = lumakaftor, IVA = ivakaftor.

\* Basert på kliniske interaksjonsstudier. Alle andre viste interaksjoner er forventede.

#### *Falske positive urinprøver for THC*

Det har vært rapporter om falske positive tetrahydrocannabinol (THC) urinscreeningprøver hos pasienter som får Orkambi. En alternativ bekreftende metode bør vurderes for å verifisere resultatene.

#### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lumakaftor/ivakaftor hos gravide kvinner. Dyrestudier med lumakaftor og ivakaftor indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på utviklings- og reproduksjonstoksisitet, da effekter ble registrert med ivakaftor kun ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av lumakaftor/ivakaftor under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til moren gjør behandling med lumakaftor/ivakaftor nødvendig.

#### Amming

Det er ukjent om lumakaftor og/eller ivakaftor og metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av både lumakaftor og ivakaftor i melk hos diegivende hunnrotter. En risiko for barn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med lumakaftor/ivakaftor skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Ingen data på effekter av lumakaftor og/eller ivakaftor på fertilitet hos mennesker er tilgjengelige. Lumakaftor påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter. Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ivakaftor, som er ett av virkestoffene i Orkambi, har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ivakaftor kan medføre svimmelhet (se pkt. 4.8).

Pasienter som blir svimle når de bruker Orkambi bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene i kliniske fase III-studier var dyspné (14,0 % mot 7,8% på placebo), diaré (11,0 % mot 8,4 % på placebo) og kvalme (10,2 % mot 7,6 % på placebo).

Alvorlige bivirkninger omfattet lever- og gallebivirkninger, f.eks. transaminaseøkninger, kolestatisk hepatitt og leverencefalopati.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger påvist i de 24 ukers, placebokontrollerte, fase III-studiene (studie 1 og 2) hos pasienter 12 år og eldre og en 24 ukers, placebokontrollert studie hos pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 7), som er homozygot for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet er presentert i tabell 4 og er listet opp etter organklasser og frekvens. Bivirkninger observert med ivakaftor alene er også angitt i tabell 4. Bivirkninger er rangert under MedDRA-frekvensklassifiseringen: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 4: Bivirkninger hos lumakaftor-/ivakaftorbehandlede pasienter og hos pasienter behandlet med ivakaftor alene**

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	svært vanlige	Nasofaryngitt*
	vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, rhinitt
Karsykdommer	mindre vanlige	Hypertensjon
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	Hodepine, svimmelhet*
	mindre vanlige	Leverencefalopati†
Sykdommer i øre og labyrint	vanlige	Øresmerter*, ubehag i ørene*, tinnitus*, trommehinnehyperemi*, vestibulær lidelse*
	mindre vanlige	Øretetthet*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	Nesetetthet, dyspné, produktiv hoste, økt sputum
	vanlige	Respirasjonsforstyrrelser, smerter i munn og svelg, tette bihuler*, rhinoré, erytem i svelget*, bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	Abdominalsmerter*, smerter i øvre abdomen, diaré, kvalme
	vanlige	Flatulens, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	Transaminaseøkninger
	mindre vanlige	Kolestatisk hepatitt‡
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	vanlige	Uregelmessig menstruasjon, dysmenoré, metroragi, kuler i brystet*

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
	mindre vanlige	Menoragi, amenoré, polymenoré, brystinflammasjon*, gynekomasti*, brystvortelidelse*, brystvortesmerter*, oligomenoré
Undersøkelser	svært vanlige	Bakterier i sputum*
	vanlige	Økt kreatinkinase i blodet
	mindre vanlige	Økt blodtrykk

\*Bivirkninger og frekvenser observert hos pasienter i kliniske studier med ivakaftor monoterapi.

† 1 pasient av 738

‡ 2 pasienter av 738

Sikkerhetsdata fra 1029 pasienter som var 12 år eller eldre og homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet, behandlet med lumakaftor/ivakaftor i inntil ytterligere 96 uker i rollover-studien av langtidsikkerhet og -effekt (studie 3) var tilsvarende som i 24 ukers placebokontrollerte studier (se pkt. 5.1).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Lever- og gallebivirkninger

I studie 1 og 2 var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  og  $> 3 \times \text{ULN}$  0,8 %, 2,0 % og 5,2 %, og 0,5 %, 1,9 % og 5,1 % hos pasienter behandlet med henholdsvis lumakaftor/ivakaftor og placebo. Forekomsten av transaminaserelaterte bivirkninger var 5,1 % og 4,6 % hos henholdsvis pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og de som fikk placebo. Sju pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor fikk leverrelaterte alvorlige bivirkninger med forhøyede transaminaser, inkludert 3 med samtidig forhøyet totalbilirubin. Leverfunksjonsprøvene returnerte til baseline eller ble betydelig forbedret hos alle pasienter etter seponering av lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

Blant 7 pasienter med underliggende cirrhose og/eller portal hypertensjon som fikk lumakaftor/ivakaftor i de placebokontrollerte fase III-studiene, ble forverring av leverfunksjonen med økt ALAT, ASAT og bilirubin samt leverencefalopati observert hos én pasient. Hendelsen oppsto innen 5 dager etter doseringstart og opphørte etter seponering av lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av dekompensert leverfunksjon, inkludert leversvikt som medførte dødsfall, hos CF-pasienter med underliggende cirrhose med portal hypertensjon som ble behandlet med lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

#### Respirasjonsbivirkninger

I studie 1 og 2 var forekomsten av respirasjonsbivirkninger (f.eks. ubehag i brystet, dyspné, bronkospasme og respirasjonsforstyrrelser) 26,3 % hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor sammenlignet med 17,0 % hos pasienter som fikk placebo. Forekomsten av disse bivirkningene var mer vanlig hos pasienter med lavere FEV<sub>1</sub> før behandling. Omtrent tre fjerdedeler av hendelsene startet den første behandlingsuken, og hos de fleste pasientene opphørte hendelsene uten doseringsavbrudd. De fleste bivirkningene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad, ikke alvorlige og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

I en 24-ukers, åpen, klinisk fase IIIb-studie (studie 5) med 46 pasienter som var 12 år eller eldre med fremskreden lungesykdom (ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$ ) [gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 29,1 ved baseline (spredning: 18,3 til 42,0)], var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 65,2 %. I undergruppen med 28 pasienter som startet med full dose av lumakaftor/ivakaftor (2 tabletter hver 12. time), var forekomsten 71,4 %, og hos 18 pasienter som startet med en redusert dose av lumakaftor/ivakaftor (1 tablett hver 12. time i inntil 2 uker, og deretter økte til full dose), var forekomsten 55,6 %. Blant pasientene som startet med lumakaftor/ivakaftor i full dose, var det én pasient som fikk en alvorlig respirasjonsbivirkning, tre pasienter som etter hvert fikk redusert dose og tre pasienter som seponerte behandlingen. Ingen alvorlige respirasjonsbivirkninger, dosereduksjoner eller seponeringer ble sett hos pasienter som startet med halv dose (se pkt. 4.4).

### *Menstruasjonsforstyrrelser*

I studie 1 og 2 var forekomsten av kombinerte menstruasjonsforstyrrelser (amenoré, dysmenoré, menoragi, uregelmessig menstruasjon, metroragi, oligomenoré og polymenoré) 9,9 % hos kvinnelige pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og 1,7 % hos kvinner som fikk placebo. Disse menstruasjonsforstyrrelsene forekom hyppigere hos undergruppen av kvinnelige pasienter som brukte hormonelle antikonseptiva (25,0 %) enn hos pasienter som ikke brukte hormonelle antikonseptiva (3,5 %) (se pkt. 4.5). De fleste av disse reaksjonene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad og ikke alvorlige. Hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor opphørte ca. to tredjedeler av disse reaksjonene, og median varighet var 10 dager.

### *Økt blodtrykk*

I studie 1 og 2 ble bivirkninger relatert til økt blodtrykk (f.eks. hypertensjon, økt blodtrykk) rapportert hos 0,9 % (7/738) av pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og ikke hos noen pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor (gjennomsnittlig baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var maksimal økning fra baseline i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 3,1 mmHg og 1,8 mmHg. Hos pasienter som fikk placebo (gjennomsnittlig baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var maksimal økning fra baseline i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 0,9 mmHg og 0,9 mmHg.

Andelen av pasienter som fikk en systolisk blodtrykksverdi > 140 mmHg eller et diastolisk blodtrykk > 90 mmHg ved minst to anledninger var henholdsvis 3,4 % og 1,5 % hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor, sammenlignet med 1,6 % og 0,5 % hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata ble evaluert hos 60 pasienter i alderen 2 til 5 år (studie 8), 161 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6 og 7) og hos 194 pasienter i alderen 12 til 17 år med CF som er homozygote for *F508del*-mutasjonen og som fikk lumakaftor/ivakaftor i de kliniske studiene. Pasienter i alderen 12 til 17 år ble inkludert i studie 1 og 2.

Sikkerhetsprofilen hos disse pediatrike pasientene er generelt sammenfallende med den hos voksne pasienter.

Data for langtidssikkerhet fra en 96-ukers, rollover, forlengelsesstudie hos 57 pasienter fra 2 års alder som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet, var generelt sammenfallende med den tidligere 24-ukersstudien hos pasienter i alderen 2 til 5 år (studie 8) og sikkerhetsdata hos pasienter i alderen 6 til 11 år.

Data for langtidssikkerhet fra en 96-ukers, rollover, forlengelsesstudie hos 239 pasienter fra 6 års alder som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet (studie 9), var generelt sammenfallende med tidligere 24-ukersstudier hos pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6 og studie 7).

### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for pasienter i alderen 6 til 11 år*

#### Lever- og gallebivirkninger

I den 24-ukers, åpne, kliniske fase III-studien med 58 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6), var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 % og 19,3 %. Ingen pasienter hadde totalbilirubinnivå > 2 x ULN. Dosering av lumakaftor/ivakaftor ble opprettholdt eller gjenopptatt med godt resultat etter avbrudd hos alle pasienter med transaminaseøkninger, unntatt 1 pasient som seponerte behandlingen permanent.

I den 24-ukers, placebokontrollerte, kliniske fase III-studien med 204 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 7), var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % og 12,6 % hos pasientene som fikk lumakaftor/ivakaftor, og 2,0 %, 3,0 % og 7,9 % hos pasientene som fikk placebo. Ingen pasienter hadde totalbilirubinnivå > 2 x ULN. To



pasienter i gruppen med lumakaftor/ivakaftor og to pasienter i placebogruppen seponerte behandlingen permanent på grunn av transaminaseøkninger.

#### Respirasjonsbivirkninger

I den 24-ukers, åpne, kliniske fase III-studien (studie 6) med 58 pasienter i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittlig baseline ppFEV<sub>1</sub> var 91,4), var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 6,9 % (4/58).

I den 24-ukers, placebokontrollerte, kliniske fase III-studien (studie 7) med pasienter i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittlig baseline ppFEV<sub>1</sub> var 89,8), var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 18,4 % hos pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor og 12,9 % hos placebopasienter. Et fall i ppFEV<sub>1</sub> i begynnelsen av behandlingen ble sett i seriemålinger av spirometri etter dosering. Absolutt endring fra før dosering til 4-6 timer etter dosering var -7,7 på dag 1 og -1,3 på dag 15 hos pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor. Fallet etter dosering opphørte innen uke 16.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med lumakaftor/ivakaftor. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Bivirkninger som forekom med en økt forekomst  $\geq 5\%$  i perioden med supratherapeutisk dose sammenlignet med perioden med terapeutisk dose var hodepine, generelt utslett og transaminaseøkning.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX30

#### Virkningsmekanisme

CFTR-proteinet er en kloridkanal på overflaten av epitelceller i mange organer. *F508del*-mutasjonen påvirker CFTR-proteinet på flere måter, hovedsakelig ved å forårsake en feil i cellulær prosessering og transport som reduserer mengden av CFTR på celleoverflaten. Den lille mengden av *F508del*-CFTR som når celleoverflaten har lav sannsynlighet for åpen kanal (defekt kanalregulering). Lumakaftor er en CFTR-korrigerende substans som virker direkte på *F508del*-CFTR og bedrer dets cellulære prosessering og transport, og dermed øker mengden av funksjonelt CFTR på celleoverflaten. Ivakaftor er en CFTR-forsterker som bidrar til økt kloridtransport ved å øke sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR-proteinet på celleoverflaten. Den kombinerte effekten av lumakaftor og ivakaftor er økt mengde og funksjon av *F508del*-CFTR på celleoverflaten, som medfører økt kloridiontransport. De eksakte mekanismene som gjør at lumakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av *F508del*-CFTR og ivakaftor forsterker av *F508del*-CFTR er ikke kjent.

## Farmakodynamiske effekter

### *Effekter på klorid i svette*

Endring i klorid i svette som respons på lumakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase II-studie med pasienter med CF som var 18 år eller eldre. I denne studien fullførte 10 pasienter (homozygote for *F508del-CFTR*-mutasjon) dosering med lumakaftor alene 400 mg hver 12. time i 28 dager etterfulgt av tillegg av ivakaftor 250 mg hver 12. time i ytterligere 28 dager, og 25 pasienter (homozygote eller heterozygote for *F508del*) fullførte dosering med placebo. Behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo vurdert som gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til dag 28 var statistisk signifikant på -8,2 mmol/l (95 % KI: -14, -2). Behandlingsforskjellen mellom kombinasjonen lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo vurdert som gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til dag 56 var statistisk signifikant på -11 mmol/l (95 % KI: -18, -4).

I studie 7 (se Klinisk effekt og sikkerhet) hos pasienter som var homozygote for *F508del-CFTR*-mutasjonen i alderen 6 til 11 år, var behandlingsforskjellen (LS gjennomsnitt) i klorid i svette for absolutt endring i uke 24 sammenlignet med placebo -24,9 mmol/l (nominell  $P < 0,0001$ ). Behandlingsforskjellen (LS gjennomsnitt) i klorid i svette for gjennomsnittlig absolutt endring på dag 15 og i uke 4 sammenlignet med placebo var -20,8 mmol/l (95 % KI: -23,4, -18,2, nominell  $P < 0,0001$ ).

### *Endring i FEV<sub>1</sub>*

Endring i ppFEV<sub>1</sub> som respons på lumakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor ble også evaluert i den dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase II-studien hos pasienter med CF 18 år og eldre. Behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo vurdert som gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> var -4,6 prosentpoeng (95 % KI: -9,6, 0,4) fra baseline til dag 28, 4,2 prosentpoeng (95 % KI: -1,3, 9,7) fra baseline til dag 56 og 7,7 prosentpoeng (95 % KI: 2,6, 12,8, statistisk signifikant) fra dag 28 til dag 56 (etter tillegg av ivakaftor til lumakaftor monoterapi).

### *Pulsreduksjon*

I de 24-ukers, placebokontrollerte fase III-studiene ble en maksimal reduksjon i gjennomsnittspuls på 6 slag i minuttet fra baseline observert på dag 1 og dag 15 omtrent 4 til 6 timer etter dosering. Etter dag 15 ble ikke pulsen overvåket i perioden etter dosering i disse studiene. Fra uke 4 varierte endringen i gjennomsnittspuls før dosering fra 1 til 2 slag i minuttet lavere enn baseline hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor. Prosentandelen av pasienter med pulsverdier  $< 50$  slag i minuttet under behandling var 11 % for pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor, sammenlignet med 4,9 % for pasienter som fikk placebo.

### *Hjertets elektrofysiologi*

Ingen vesentlige endringer i QTc-tid eller blodtrykk ble observert i en grundig klinisk QT-studie som evaluerte lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time og lumakaftor 1000 mg én gang daglig/ivakaftor 450 mg hver 12. time.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Studier hos pasienter med CF 12 år og eldre som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Effekten til lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med CF som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier av 1108 klinisk stabile pasienter med CF, hvor 737 pasienter ble randomisert til og dosert med lumakaftor/ivakaftor. Pasienter i begge studier ble randomisert 1:1:1 til å få lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time, lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time eller placebo. Pasientene tok studielegemidlet sammen med fettholdig mat i 24 uker i tillegg til sin forskrevne CF-behandling (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og

hyperton saltvannssoppløsning). Pasienter fra disse studiene var kvalifiserte til å gå over i en blindet forlengelsesstudie.

Studie 1 evaluerte 549 pasienter med CF som var 12 år eller eldre (gjennomsnittlig alder 25,1 år) med prosent forventet FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) ved screening på 40-90 (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 60,7 ved baseline [spredning: 31,1 til 94,0]). Studie 2 evaluerte 559 pasienter som var 12 år eller eldre (gjennomsnittlig alder 25,0 år) med ppFEV<sub>1</sub> ved screening på 40-90 (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 60,5 ved baseline [spredning: 31,3 til 99,8]). Pasienter med en anamnese med kolonidannende organismer som *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus* eller som hadde 3 eller flere unormale leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT  $\geq 3$  ganger ULN eller totalbilirubin  $\geq 2$  ganger ULN) ble ekskludert.

Primært effektendepunkt i begge studier var absolutt endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24. Andre effektvariabler omfattet relativ endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub>, absolutt endring fra baseline i BMI, absolutt endring fra baseline i CFQ-R respirasjonsdomene, andelen av pasienter som oppnådde  $\geq 5$  % relativ endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub> til uke 24 og antall lungeforverringer (inkludert de som krevde sykehusinnleggelse eller i.v. antibiotikabehandling) til uke 24.

I begge studier medførte behandling med lumakaftor/ivakaftor en statistisk signifikant bedring i ppFEV<sub>1</sub> (tabell 5). Gjennomsnittlig bedring i ppFEV<sub>1</sub> inntraff raskt (dag 15) og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. På dag 15 var behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline 2,51 prosentpoeng for studie 1 og 2 samlet ( $P < 0,0001$ ). Bedring i ppFEV<sub>1</sub> ble observert uavhengig av alder, sykdommens alvorlighetsgrad, kjønn og geografisk region. Fase III-studiene med lumakaftor/ivakaftor inkluderte 81 pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  ved baseline. Behandlingsforskjellen i denne undergruppen var sammenlignbar med den observert hos pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ . I uke 24 var behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline i studie 1 og 2 samlet 3,39 prosentpoeng ( $P = 0,0382$ ) for pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  og 2,47 prosentpoeng ( $P < 0,0001$ ) for pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ .

**Tabell 5: Sammendrag av primære og viktigste sekundære resultater i studie 1 og studie 2\***

		Studie 1		Studie 2		Samlet (studie 1 og studie 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. time/ IVA 250 mg hver 12. time (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. time/IVA 250 mg hver 12. time (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. time/IVA 250 mg hver 12. time (n = 369)
<b>Absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24 (prosent-poeng)</b>	Behandlings-forskjell	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
<b>Relative endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24 (%)</b>	Behandlings-forskjell	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	4,4 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i BMI i uke 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandlings-forskjell	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) <sup>†</sup>	–	0,24 (P = 0,0004)
	Endring innen gruppe	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjons-domene-score i uke 24 (poeng)</b>	Behandlings-forskjell	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Endring innen gruppe	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Andel av pasienter med ≥ 5 % relativ endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds-ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Antall lungeforverring til uke 24</b>	# hendelser (rate pr. 48 uker)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rate-ratio	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\*I hver studie ble det foretatt en hierarkisk analyseprosedyre innenfor hver arm med aktiv behandling for primære og sekundære endepunkter mot placebo. Kravet til statistisk signifikans var  $P \leq 0,0250$  i hvert trinn, og alle tidligere analyser skulle også ha dette signifikansnivået.

<sup>†</sup>Indikerer statistisk signifikans bekreftet ved den hierarkiske analyseprosedyren.

I uke 24 var andelen av pasienter som fortsatt ikke hadde lungeforverring signifikant høyere hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor sammenlignet med placebo. I den sammenslåtte analysen var rate-ratio for forverring til uke 24 hos forsøkspersoner behandlet med lumakaftor/ivakaftor (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time, n = 369) 0,61 ( $P < 0,0001$ ), som representerer en reduksjon på 39 % i forhold til placebo. Hendelsesraten pr. år, annualisert til 48 uker, var 0,70 i lumakaftor/ivakaftorgruppen og 1,14 i placebogruppen. Behandling med lumakaftor/ivakaftor reduserte risikoen for forverring som krevde sykehusinnleggelse signifikant i forhold til placebo med 61 % (rate-ratio = 0,39,  $P < 0,0001$ , hendelsesrate pr. 48 uker 0,17 for lumakaftor/ivakaftor og 0,45 for placebo) og reduserte forverring som krevde behandling med intravenøse antibiotika med 56 % (rate-ratio = 0,44,  $P < 0,0001$ , hendelsesrate pr. 48 uker 0,25 for lumakaftor/ivakaftor og 0,58 for placebo). Disse resultatene ble ikke ansett som statistisk signifikante innenfor rammene til analysehierarkiet for de enkelte studiene.

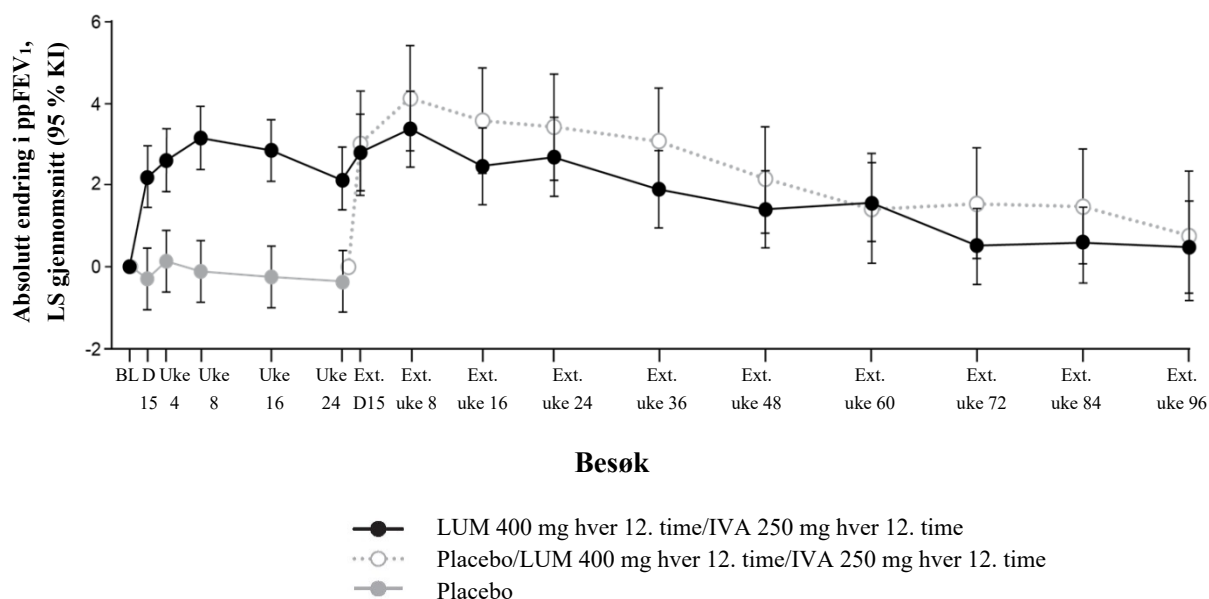
#### *Rollover-studie av langtidssikkerhet og effekt*

Studie 3 var en fase III, parallellgruppe, multisenter, rollover, forlengelsesstudie med pasienter med CF, som inkluderte pasienter som var 12 år eller eldre fra studie 1 og studie 2. Denne forlengelsesstudien var designet for å evaluere sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 1108 pasienter som fikk behandling i studie 1 eller studie 2, ble 1029 (93 %) dosert og fikk aktiv behandling (lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time eller lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time) i studie 3 i inntil

ytterligere 96 uker (dvs. inntil totalt 120 uker). Den primære effektanalysen i denne forlengelsesstudien inkluderte data inntil uke 72 i studie 3, med en sensitivitetsanalyse som inkluderte data inntil uke 96 i studie 3.

Pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor i studie 1 eller studie 2 viste en effekt som vedvarte i forhold til baseline etter ytterligere 96 uker i studie 3. For pasienter som byttet fra placebo til aktiv behandling, ble det sett tilsvarende endringer som de observert hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor i studie 1 eller studie 2 (se tabell 5). Resultater fra studie 3 er presentert i figur 1 og tabell 6.

**Figur 1. Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV<sub>1</sub> ved hvert besøk†**



† Fra studie 1, 2 og 3.

**Tabell 6: Langtidseffekt av lumakaftor/ivakaftor i studie 3\***

Baseline og endepunkt	Placebo byttet til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
	Gjennomsnitt (SD)	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi	Gjennomsnitt (SD)	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi
Baseline ppFEV <sub>1</sub> ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutt endring fra baseline ppFEV <sub>1</sub> (prosentpoeng)						
Forlengelse uke 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Forlengelse uke 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231

Placebo byttet til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**							Lumakaftor 400 mg hver 12. time/ ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)							LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)		
Baseline og endepunkt		Gjennom- snitt (SD)	P-verdi	Gjennom- snitt (SD)		P-verdi			
Relativ endring fra baseline ppFEV <sub>1</sub> (%)									
Forlengelse uke 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332	(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)		0,1074			
Forlengelse uke 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415	(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)		0,2372			
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )‡		20,9 (2,8)		21,5 (3,0)					
Absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m <sup>2</sup> )									
Forlengelse uke 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001	(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)		< 0,0001			
Forlengelse uke 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001	(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)		< 0,0001			
Baseline CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)‡		70,4 (18,5)		68,3 (18,0)					
Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)									
Forlengelse uke 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124	(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)		< 0,0001			
Forlengelse uke 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665	(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)		0,0018			
Antall lungeforverringer (hendelser) ** † ***									
Antall hendelser pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,69 (0,56, 0,85)		0,65 (0,56, 0,75)					
Antall hendelser som krevde sykehusinnleggelse pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,30 (0,22, 0,40)		0,24 (0,19, 0,29)					
Antall hendelser som krevde intravenøs antibiotika pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,37 (0,29, 0,49)		0,32 (0,26, 0,38)					

\*Totalt 82 % (421 av 516 kvalifiserte pasienter) fullførte 72 uker i denne studien, 42 % fullførte 96 uker. De fleste pasientene seponerte av andre årsaker enn sikkerhet.

\*\* For pasienter som gikk videre fra studie 1 og 2 (placebo-til-lumakaftor/ivakaftorgruppe) var total eksponering inntil 96 uker. Utformingen av dosegruppene med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time samsvarer med anbefalt dosering.

\*\*\* Hendelsesraten pr. pasientår ble annualisert til 48 uker.

† For pasienter som gikk videre fra studie 1 og 2 (lumakaftor/ivakaftor-til-lumakaftor/ivakaftorgruppe) var total eksponering inntil 120 uker. Utformingen av dosegruppene med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time samsvarer med anbefalt dosering.

‡ Baseline for gruppen som byttet fra placebo til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time, var baseline i studie 3. Baseline for gruppen med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time var baseline i studie 1 og 2.

*Studie med pasienter med CF som er heterozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*  
 Studie 4 var en multisenter, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, fase II-studie med 125 pasienter med CF som var 18 år eller eldre og hadde en ppFEV<sub>1</sub> fra 40 til og med 90, og hadde F508del-mutasjonen i ett allel pluss et annet allel med en mutasjon som antas å medføre manglende CFTR-produksjon eller CFTR som ikke responderer på ivakaftor *in vitro*.

Pasienter fikk enten lumakaftor/ivakaftor (n = 62) eller placebo (n = 63) i tillegg til sin forskrevne CF-behandling. Det primære endepunktet var bedring i lungefunksjon bestemt som gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til dag 56 i ppFEV<sub>1</sub>. Behandling med lumakaftor/ivakaftor medførte ingen signifikant bedring i ppFEV<sub>1</sub> i forhold til placebo hos pasienter med CF heterozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet (behandlingsforskjell 0,60 [P = 0,5978]) og ingen vesentlige bedringer i BMI eller vekt (se pkt. 4.4).

*Studie med pasienter med CF i alderen 6 til 11 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Studie 7 var en 24-ukers, placebokontrollert, klinisk fase III-studie med 204 pasienter med CF i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittsalder 8,8 år). Studie 7 evaluerte forsøkspersoner med lungeclearanceindeks (LCI<sub>2.5</sub>) ≥ 7,5 ved innledende screeningbesøk (gjennomsnitt LCI<sub>2.5</sub> 10,28 ved baseline [spredning: 6,55 til 16,38]) og ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 ved screening (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 89,8 ved baseline [spredning: 48,6 til 119,6]). Pasientene fikk enten lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 103) eller placebo (n = 101) i tillegg til sin forskrevne CF-behandling. Pasienter som hadde 2 eller flere unormale leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 ganger ULN), eller ALAT eller ASAT > 5 ganger ULN eller totalbilirubin > 2 ganger ULN ble ekskludert.

Primært effektendepunkt var absolutt endring i LCI<sub>2.5</sub> fra baseline til uke 24. De viktigste sekundære endepunktene omfattet gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i klorid i svette på dag 15 og i uke 4 og i uke 24 (se Farmakodynamiske effekter), absolutt endring fra baseline i BMI i uke 24 og absolutt endring fra baseline i CFQ-R respirasjonsdomene i uke 24. Disse resultatene er presentert i tabell 7 nedenfor:

**Tabell 7: Sammendrag av primære og viktigste sekundære resultater i studie 7**

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg hver 12. time (n = 103)
<b>Primært endepunkt</b>			
<b>Absolutt endring i lungeclearanceindeks (LCI<sub>2.5</sub>) fra baseline til uke 24</b>	Behandlingsforskjell	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Viktigste sekundære endepunkter*</b>			
<b>Absolutt endring i BMI i uke 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandlingsforskjell	–	0,11 (P = 0,2522)
	Endring innen gruppe	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score i uke 24 (poeng)</b>	Behandlingsforskjell	–	2,5 (P = 0,0628)
	Endring innen gruppe	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Studien omfattet viktigste sekundære og andre sekundære endepunkter.

Prosent forventet FEV<sub>1</sub> ble også evaluert som et klinisk relevant annet sekundært endepunkt. Hos pasientene som fikk lumakaftor/ivakaftor, var behandlingsforskjellen for absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline til uke 24 2,4 (P = 0,0182).

Pasienter med CF fra 6 års alder fra studie 6 og studie 7 ble inkludert i en fase III, multisenter, rollover, forlengelsesstudie (studie 9). Denne forlengelsesstudien var designet for å evaluere sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 262 pasientene som fikk behandling i studie 6 eller studie 7, ble 239 (91 %) dosert og fikk aktiv behandling (pasienter i alderen 6 til < 12 år fikk lumakaftor 200 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time; pasienter ≥ 12 år fikk lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time) i forlengelsesstudien i inntil ytterligere 96 uker (dvs. inntil totalt 120 uker) (se pkt. 4.8). Sekundære effektresultater og hendelsesrate pr. pasientår for lungeforverring er presentert i tabell 8.

**Tabell 8: Langtidseffekt av lumakaftor/ivakaftor i studie 9**

	Placebo byttet til lumakaftor / ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)
Baseline og endepunkt	Gjennomsnitt (SD) n = 101	Gjennomsnitt (SD) n = 128
Baseline LCI <sub>2.5</sub> †**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Absolutt endring fra baseline i LCI <sub>2.5</sub>		
Forlengelse uke 96	(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101	n = 161
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
Forlengelse uke 96	(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78	n = 135
Baseline CFQ-R‡ respirasjonsdomene-score (poeng)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)		
Forlengelse uke 96	(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Antall lungeforverringer (hendelser) (studie 7 FAS og ROS)†		
Antall hendelser pr. pasientår (95 % KI)	n = 96 0,30 (0,21, 0,43)	n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Forsøkspersoner behandlet med placebo i studie 7 (n = 96) som byttet til aktiv LUM/IVA-behandling i forlengelsesstudien (P-L/I). Forsøkspersoner behandlet med LUM/IVA i én av hovedstudiene [studie 6 (n = 49) eller studie 7 (n = 94)] som fortsatte med aktiv LUM/IVA-behandling i forlengelsen (L/I-L/I).

‡Baseline for begge grupper (P-L/I og L/I-L/I) var baseline i studie 6 og studie 7 (hovedstudie), og tilhørende n viser til analysesettet i hovedstudien.

\*\*LCI-sub-studien inkluderte 117 forsøkspersoner i L/I-L/I-gruppen og 96 forsøkspersoner i P-L/I-gruppen.

†FAS = fullt analysesett (n = 103) inkluderer forsøkspersoner som fikk L/I i studie 7 og i studie 9, vurdert over den kumulative studieperioden for L/I; ROS = rollover-sett (n = 96) inkluderer forsøkspersoner som fikk placebo i studie 7 og L/I i studie 9, vurdert over den aktuelle studieperioden i studie 9.



## Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Orkambi i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Eksposeringen (AUC) av lumakaftor er ca. 2 ganger høyere hos friske, voksne forsøkspersoner sammenlignet med eksposeringen hos pasienter med CF. Eksposeringen av ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter dosering to ganger daglig ble "steady state" plasmakonsentrasjon av lumakaftor og ivakaftor hos friske forsøkspersoner vanligvis nådd etter ca. 7 dager med behandling, med et akkumuleringsforhold på ca. 1,9 for lumakaftor. Eksposeringen av ivakaftor ved "steady state" er lavere enn på dag 1 på grunn av lumakaftors CYP3A-induserende effekt (se pkt. 4.5).

Etter oral administrering av lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time etter et måltid, var gjennomsnittlig ( $\pm$  SD)  $AUC_{0-12h}$  og  $C_{max}$  ved "steady state" henholdsvis 198 (64,8) mikrog-time/ml og 25,0 (7,96) mikrog/ml for lumakaftor, og henholdsvis 3,66 (2,25) mikrog-time/ml og 0,602 (0,304) mikrog/ml for ivakaftor. Etter oral administrering av ivakaftor alene som 150 mg hver 12. time etter et måltid, var gjennomsnittlig ( $\pm$  SD)  $AUC_{0-12h}$  og  $C_{max}$  ved "steady state" henholdsvis 9,08 (3,20) mikrog-time/ml og 1,12 (0,319) mikrog/ml.

## Absorpsjon

Etter gjentatt oral dosering med lumakaftor økte lumakaftoreksposeringen vanligvis proporsjonalt med dosen i området 50 mg til 1000 mg hver 24. time. Lumakaftoreksposeringen økte ca. 2,0 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat sammenlignet med fastende tilstand. Median (spredning)  $t_{max}$  for lumakaftor er ca. 4,0 timer (2,0, 9,0) etter et måltid.

Etter gjentatt oral dosering med ivakaftor i kombinasjon med lumakaftor, økte ivakaftoreksposeringen vanligvis med dosen fra 150 mg hver 12. time til 250 mg hver 12. time. Eksposeringen av ivakaftor gitt i kombinasjon med lumakaftor økte ca. 3 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat hos friske forsøkspersoner. Lumakaftor/ivakaftor bør derfor gis sammen med fettholdig mat. Median (spredning)  $t_{max}$  er ca. 4,0 timer (2,0, 6,0) etter et måltid.

## Distribusjon

Lumakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin. Etter oral administrering av 400 mg hver 12 time etter et måltid hos pasienter med CF, ble vanlig tilsynelatende distribusjonsvolum for sentralt og perifert kompartiment [variasjonskoeffisient i prosent (CV)] anslått til å være henholdsvis 23,5 liter (48,7 %) og 33,3 liter (30,5 %).

Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Etter oral administrering av ivakaftor 250 mg hver 12 time i kombinasjon med lumakaftor, ble vanlig tilsynelatende distribusjonsvolum for sentralt og perifert kompartiment (CV) anslått til å være henholdsvis 95,0 liter (53,9 %) og 201 liter (26,6 %).

*In vitro*-studier indikerer at lumakaftor er et substrat for brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP).

## Biotransformasjon

Lumakaftor blir ikke omfattende metabolisert hos mennesker, og mesteparten av lumakaftor utskilles uendret i fæces. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at lumakaftor hovedsakelig metaboliseres ved oksidasjon og glukuronidering.

Ivakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at ivakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. M1 og M6 er ivakaftors to hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel av ivakaftors potens og anses å være farmakologisk aktivt. M6 har mindre enn en femtiendedel av ivakaftors potens og anses ikke å være farmakologisk aktivt.

### Eliminasjon

Etter oral administrering av lumakaftor utskilles mesteparten av lumakaftor (51 %) uendret i fæces. Det var ubetydelig urinutskillelse av lumakaftor som uendret legemiddel. Tilsynelatende terminal halveringstid er ca. 26 timer. Vanlig tilsynelatende clearance, CL/F (CV), av lumakaftor ble anslått til å være 2,38 liter/time (29,4 %) for pasienter med CF.

Etter oral administrering av ivakaftor alene elimineres mesteparten av ivakaftor (87,8 %) i fæces etter metabolisering. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret legemiddel. Hos friske forsøkspersoner var halveringstiden til ivakaftor gitt sammen med lumakaftor ca. 9 timer. Vanlig CL/F (CV) for ivakaftor gitt i kombinasjon med lumakaftor ble anslått til å være 25,1 liter/time (40,5 %) for pasienter med CF.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter gjentatte doser med lumakaftor/ivakaftor i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) høyere eksponeringer ( $AUC_{0-12hr}$  ca. 50 % og  $C_{max}$  ca. 30 %) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Effekten av lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) på farmakokinetikken til lumakaftor gitt i kombinasjon med ivakaftor er ikke undersøkt, men økningen i eksponering forventes å være mindre enn 50 %.

Det er ikke utført studier med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med lumakaftor alene, var det minimal eliminering av lumakaftor og metabolitter i urin (kun 8,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin med 0,18 % som uendret modersubstans). I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med ivakaftor alene, var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). En populasjonsfarmakokinetisk analyse av clearance i forhold til kreatininclearance viser ingen tendens hos forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av lumakaftor/ivakaftor hos pasienter som er 65 år eller eldre har ikke blitt undersøkt.

#### *Kjønn*

Effekten av kjønn på lumakaftors farmakokinetikk ble vurdert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske data fra kliniske studier med lumakaftor gitt i kombinasjon med ivakaftor. Resultater indikerer ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetiske parametere for lumakaftor eller ivakaftor mellom menn og kvinner. Kjønnbasert dosejustering er ikke nødvendig.

Eksposeringen er lik hos voksne og den pедиатriske populasjonen basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser som presentert i tabell 9:

**Tabell 9: Gjennomsnittlig (SD) lumakaftor- og ivakaftoreksposering etter aldersgruppe**

Aldersgruppe	Dose	Gjennomsnittlig lumakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (mikrog/ml*time)	Gjennomsnittlig ivakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (mikrog/ml*time)
Pasienter i alderen 6 til 11 år	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pasienter i alderen 12 til under 18 år	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Lumakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Spesifikke studier for å evaluere fototoksisk potensial hos lumakaftor har ikke blitt utført, men evaluering av tilgjengelige prekliniske og kliniske data indikerer ingen fototoksisk tendens.

#### Ivakaftor

I studier med gjentatt dosering ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over (> 25, > 45 og > 35 ganger for henholdsvis mus, rotter og hunder) den maksimale humane eksponering av ivakaftor gitt som Orkambi, til at det indikerer liten klinisk relevans. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og karsinogenitet.

#### *Sikkerhetsfarmakologi*

Ivakaftor hadde en konsentrasjonsavhengig hemmende effekt på hERG (humant ether-à-go-go relatert gen) restspenning, med en IC<sub>15</sub> på 5,5 mikrom, sammenlignet med C<sub>max</sub> (1,5 mikrom) for ivakaftor ved den terapeutiske dosen av lumakaftor/ivakaftor. Det ble imidlertid ikke observert ivakaftorindusert QT-forlengelse i en telemetristudie med hunder med enkeltdoser inntil 60 mg/kg, eller ved EKG-målinger fra studier med gjentatt dosering av inntil 1 års varighet med dosenivået 60 mg/kg/døgn hos hunder (C<sub>max</sub> etter 365 dager = 36,2 til 47,6 mikrom). Ivakaftor ga en doserelatert men forbigående økning i blodtrykksparemetere hos hunder ved orale enkeltdoser inntil 60 mg/kg (se pkt. 5.1).

#### *Drektighet og fertilitet*

Ivakaftor var ikke teratogent ved oral tilførsel hos drektige rotter og kaniner i organogenesestadiet av fosterutviklingen i doser som var henholdsvis ca. 7 ganger (eksponering av ivakaftor og metabolitter) og 46 ganger ivakaftoreksposeringen hos mennesker ved terapeutisk dose av lumakaftor/ivakaftor. Ved maternaltoksiske doser hos rotter ga ivakaftor redusert fostervekt, økt forekomst av variasjoner i cervikale ribben, hypoplastiske ribben og bølgeformede ribben samt sternumforandringer, inkludert fusjoner. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer på henholdsvis ca. 11 og 7 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter ekstrapolert fra dag 90-eksponeringer med 150 mg/kg/døgn i 6-måneders toksisitetstest ved gjentatt dosering og drektighetsdag 17-eksponeringer i pilotstudien av embryoføtal utvikling hos denne arten) når hunnene ble dosert før og under tidlig drektighet. Det ble ikke observert påvirkning av indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hanner eller hunner ved

≤ 100 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 8 og 5 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter ekstrapolert fra dag 90-eksponeringer med 100 mg/kg/døgn i 6-måneders toksisitetstest ved gjentatt dosering og drektighetsdag 17-eksponeringer i studien av embryoføtal utvikling hos denne arten). Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

#### *Peri- og postnatal utvikling*

Ivakaftor medførte ikke utviklingsdefekter hos avkom av rotter dosert med 100 mg/kg/døgn oralt under drektighet, fødsel og avvenning (som gir eksponeringer på ca. 4 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter). Doser over 100 mg/kg/døgn medførte overlevelses- og laktasjonsindekser som var henholdsvis 92 % og 98 % av kontrollverdiene, samt redusert kroppsvekt hos avkom.

#### *Juvenile dyr*

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert med ivakaftor 0,32 ganger maksimal anbefalt human dose basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter når det ble gitt sammen med lumakaftor som Orkambi. Katarakter ble ikke observert i fostre fra rotter behandlet i organogenesestadiet av fosterutviklingen, hos rottevalper eksponert for en viss mengde via melkeinntak før avvenning, eller i toksisitetstester ved gjentatt dosering med ivakaftor. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

#### Lumakaftor og ivakaftor

Toksitetstester ved gjentatt dosering som omfattet samtidig administrering av lumakaftor og ivakaftor indikerer ingen spesiell fare for mennesker med hensyn til potensial for additiv og/eller synergistisk toksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
HyPROMelloseacetatsuksinat  
Povidon (K30)  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat

#### Drasjering

Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E171)  
Makrogol (3350)  
Talkum  
Karmin (E120)  
Briljantblå FCF aluminiumslakk (E133)  
Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

#### Trykkfarge

Skjellakk  
Svart jernoksid (E172)  
Propylenglykol  
Ammoniakkopløsning, konsentrert

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

3 år

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

4 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning bestående av polyklortrifluoretylen (PCTFE) / polyvinylklorid (PVC) med papirbelagt deksel av aluminiumsfolie.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Pakning inneholdende 112 (4 pakninger á 28) filmdrasjerte tabletter.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Pakning inneholdende 28 filmdrasjerte tabletter.

Multipakning inneholdende 112 (4 pakninger á 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2015

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose

Én dosepose inneholder 100 mg lumakaftor (lumacaftor) og 125 mg ivakaftor (ivacaftor).

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose

Én dosepose inneholder 150 mg lumakaftor (lumacaftor) og 188 mg ivakaftor (ivacaftor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Granulat

Hvitt til offwhite granulat.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Orkambi granulat er indisert til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter 2 år og eldre som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Orkambi skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av CF. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte *F508del*-mutasjonen i begge alleler av *CFTR*-genet.

#### Dosering

**Tabell 1: Doseringsanbefalinger hos pasienter 2 år og eldre**

Alder	Orkambidose	Total døgndose
2 til 5 år som veier mindre enn 14 kg	Én dosepose med lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg hver 12. time	lumakaftor 200 mg/ ivakaftor 250 mg
2 til 5 år som veier 14 kg eller mer	Én dosepose med lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg hver 12. time	lumakaftor 300 mg/ ivakaftor 376 mg
6 år eller eldre	Se preparatomtalen for Orkambi tabletter for ytterligere opplysninger	

Pasientene kan starte behandlingen hvilken som helst dag i uken.  
Dette legemidlet bør tas sammen med fettholdig mat. Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas rett før eller rett etter dosering (se pkt. 5.2).

#### *Glemt dose*

Dersom det er gått mindre enn 6 timer fra dosen ble glemt, skal den fastsatte dosen tas sammen med fettholdig mat. Dersom det er gått mer enn 6 timer, skal pasienten få beskjed om å vente til neste fastsatte dose. Du skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for den glemte dosen.

#### *Samtidig bruk av CYP3A-hemmere*

Dosejustering er ikke nødvendig når behandling med CYP3A-hemmere innledes hos pasienter som bruker Orkambi. Når behandling innledes hos pasienter som bruker sterke CYP3A-hemmere, skal imidlertid dosen reduseres til én dosepose (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter i alderen 2 til 5 år som veier mindre enn 14 kg, lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg for pasienter i alderen 2 til 5 år som veier 14 kg eller mer) annenhver dag den første behandlingsuken for å ta høyde for lumakaftors induserende effekt ved "steady state". Etter dette bør det fortsettes med anbefalt døgndose.

Dersom behandlingen avbrytes i mer enn én uke og startes opp igjen mens pasienten bruker sterke CYP3A-hemmere, skal dosen reduseres til én dosepose (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg for pasienter i alderen 2 til 5 år som veier mindre enn 14 kg, lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg for pasienter i alderen 2 til 5 år som veier 14 kg eller mer) annenhver dag den første behandlingsuken etter ny oppstart. Etter dette bør det fortsettes med anbefalt døgndose (se pkt. 4.5).

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales en dosereduksjon.

Det er ingen erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Derfor bør Orkambi, etter vurdering av risiko mot nytte ved behandling, brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, i en redusert dose (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

For dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, se tabell 2.



**Tabell 2: Dosejusteringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon**

Nedsatt leverfunksjon	Dosejustering	Total døgndose
Lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A)	Ingen dosejustering	<p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og &lt; 14 kg</u> lumakaftor 200 mg + ivakaftor 250 mg</p> <p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og ≥ 14 kg</u> lumakaftor 300 mg + ivakaftor 376 mg</p>
Moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B)	1 dosepose hver morgen og 1 dosepose om kvelden annenhver dag.	<p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og &lt; 14 kg</u> dag 1: lumakaftor 200 mg + ivakaftor 250 mg dag 2: lumakaftor 100 mg + ivakaftor 125 mg</p> <p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og ≥ 14 kg</u> dag 1: lumakaftor 300 mg + ivakaftor 376 mg dag 2: lumakaftor 150 mg + ivakaftor 188 mg</p>
Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)	1 dosepose daglig eller sjeldnere	<p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og &lt; 14 kg</u> lumakaftor 100 mg + ivakaftor 125 mg</p> <p><u>For pasienter i alderen 2 til 5 år og ≥ 14 kg</u> lumakaftor 150 mg + ivakaftor 188 mg</p>

***Pediatrisk populasjon***

Sikkerhet og effekt av Orkambi hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

**Administrasjonsmåte**

Til oral bruk.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Hele innholdet i hver dosepose med granulat skal blandes med én teskje (5 ml) alderstilpasset myk mat eller væske, og hele blandingen skal inntas. Noen eksempler på myk mat er fruktpuré, smakstilsatt yoghurt og melk eller juice. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Etter blanding er preparatet vist å være stabilt i én time, og det skal derfor inntas i løpet av denne tiden.

**4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Pasienter med CF som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet

Lumakaftor/ivakaftor har ikke effekt hos pasienter med CF som har *F508del*-mutasjonen i ett allel pluss et annet allel med en mutasjon som antas å medføre manglende CFTR-produksjon eller som ikke responderer på ivakaftor *in vitro* (se pkt. 5.1).

##### Pasienter med CF som har en regulerings (klasse III)-mutasjon i *CFTR*-genet

Lumakaftor/ivakaftor har ikke blitt undersøkt hos pasienter med CF som har en regulerings (klasse III)-mutasjon i *CFTR*-genet i ett allel, med eller uten *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Da eksponeringen av ivakaftor reduseres svært signifikant når det gis i kombinasjon med lumakaftor, bør lumakaftor/ivakaftor ikke brukes hos disse pasientene.

##### Respirasjonsbivirkninger

Respirasjonsbivirkninger (f.eks. ubehag i brystet, dyspné, bronkospasme og respirasjonsforstyrrelser) var mer vanlige ved oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Alvorlige respirasjonsbivirkninger ble sett hyppigere hos pasienter med prosent forventet forsert ekspiratorisk volum i 1 sekund (ppFEV<sub>1</sub>) < 40, og kan medføre seponering av legemidlet. Klinisk erfaring hos pasienter med ppFEV<sub>1</sub> < 40 er begrenset, og tettere oppfølging av disse pasientene anbefales under oppstart av behandling (se pkt. 4.8). Et forbigående fall i FEV<sub>1</sub> er også observert hos enkelte pasienter etter oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Det foreligger ingen erfaring med oppstart av behandling med lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med lungeforverring, og oppstart av behandling hos pasienter med lungeforverring anbefales ikke.

##### Effekt på blodtrykk

Økt blodtrykk er observert hos noen pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor. Blodtrykket bør overvåkes regelmessig hos alle pasienter under behandling (se pkt. 4.8).

##### Pasienter med fremskreden leversykdom

Leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert fremskreden leversykdom, kan foreligge hos pasienter med CF. Forverring av leverfunksjonen hos pasienter med fremskreden leversykdom er rapportert. Dekompensert leverfunksjon, inkludert leversvikt som medførte dødsfall, er rapportert hos CF-pasienter med underliggende cirrhose med portal hypertensjon som har fått lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor bør brukes med forsiktighet hos pasienter med fremskreden leversykdom og kun dersom nytten forventes å oppveie risikoen. Dersom lumakaftor/ivakaftor brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter oppstart av behandling og dosen bør reduseres (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

##### Lever- og gallebivirkninger

Forhøyede transaminaser er vanlig rapportert hos pasienter med CF som får lumakaftor/ivakaftor. I noen tilfeller har disse økningene vært forbundet med samtidig økning i totalbilirubin i serum. Transaminseøkninger er observert hyppigere hos pediatriske pasienter enn hos voksne pasienter. I de ulike pediatriske alderskohortene er transaminseøkninger observert hyppigere hos 2 til 5 år gamle pasienter enn hos 6 til 11 år gamle pasienter (se pkt. 4.8).

Fordi en sammenheng med leverskade ikke kan utelukkes, anbefales kontroll av leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) før oppstart med lumakaftor/ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med forhøyet ALAT, ASAT eller bilirubin, bør hyppigere overvåking overveies.

Ved signifikant ALAT- eller ASAT-økning, med eller uten forhøyet bilirubin (enten ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense [ULN], eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN og bilirubin > 2 x ULN

og/eller klinisk gulsott), bør dosering med lumakaftor/ivakaftor avbrytes og laboratorieprøver overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. En grundig utredning av mulige årsaker skal foretas, og pasienter skal følges nøye for klinisk progresjon. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta doseringen overveies (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

### Interaksjoner med legemidler

#### *CYP3A-substrater*

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor. Samtidig bruk av sensitive CYP3A-substrater eller CYP3A-substrater med smal terapeutisk indeks er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Hormonelle antikonseptiva, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare, bør ikke anses som en effektiv prevensjonsmetode ved samtidig bruk av Orkambi (se pkt. 4.5).

#### *Sterke CYP3A-induktorer*

Ivakaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor eller ivakaftor monoterapi. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til ivakaftor ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med behandling med lumakaftor/ivakaftor.

### Pasienter etter organtransplantasjon

Lumakaftor/ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med immunsuppressiva.

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Basert på eksponering og angitte doser, anses interaksjonsprofilen å være den samme for alle styrker og legemiddelformer.

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor og ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer gitt som monoterapi. Det foreligger potensial for at andre legemidler påvirker lumakaftor/ivakaftor ved bruk, og også for at lumakaftor/ivakaftor påvirker andre legemidler.

### Potensial for at andre legemidler påvirker lumakaftor/ivakaftor

#### *CYP3A-hemmere*

Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, påvirket ikke eksponeringen av lumakaftor, men økte ivakaftoreksponeringen 4,3 ganger. På grunn av lumakaftors induserende effekt på CYP3A, ved "steady state", forventes ikke netto eksponering av ivakaftor gitt

sammen med en CYP3A-hemmer å overskride eksponeringen når det gis uten lumakaftor i en dose på 150 mg hver 12. time, den godkjente dosen ved ivakaftor monoterapi.

Dosejustering er ikke nødvendig når behandling med CYP3A-hemmere innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor. Når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker sterke CYP3A-hemmere, bør imidlertid dosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det anbefales ingen dosejustering ved samtidig bruk av moderate eller svake CYP3A-hemmere.

#### *CYP3A-induktorer*

Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, hadde minimal effekt på eksponeringen av lumakaftor, men reduserte ivakaftoreksponeringen (AUC) med 57 %. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og sterke CYP3A-induktorer er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Det anbefales ingen dosejustering ved samtidig bruk av moderate eller svake CYP3A-induktorer.

#### Potensial for at lumakaftor/ivakaftor påvirker andre legemidler

##### *CYP3A-substrater*

Lumakaftor er en sterk CYP3A-induktor. Ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer gitt som monoterapi. Netto effekt av behandling med lumakaftor/ivakaftor forventes å være sterk CYP3A-induksjon. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og CYP3A-substrater kan derfor redusere eksponeringen av disse substratene (se pkt. 4.4).

##### *P-gp-substrater*

*In vitro*-studier har indikert at lumakaftor har potensial til å både hemme og indusere P-gp. I tillegg viste en klinisk studie med ivakaftor monoterapi at ivakaftor er en svak P-gp-hemmer. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og P-gp-substrater (f.eks. digoksin) kan derfor påvirke eksponeringen av disse substratene.

##### *CYP2B6- og CYP2C-substrater*

Interaksjon med CYP2B6- og CYP2C-substrater har ikke blitt undersøkt *in vivo*. *In vitro*-studier indikerer at lumakaftor har potensial til å indusere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, men hemming av CYP2C8 og CYP2C9 er også observert *in vitro*. I tillegg indikerer *in vitro*-studier at ivakaftor kan hemme CYP2C9. Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor kan derfor påvirke (dvs. øke eller redusere) eksponeringen av CYP2C8- og CYP2C9-substrater, redusere eksponeringen av CYP2C19-substrater og redusere eksponeringen av CYP2B6-substrater betydelig.

#### Potensial for at lumakaftor/ivakaftor interagerer med transportproteiner

*In vitro*-eksperimenter viser at lumakaftor er et substrat for brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP). Samtidig bruk av Orkambi og legemidler som hemmer BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av lumakaftor. Lumakaftor hemmer organisk aniontransportprotein (OAT) 1 og 3. Lumakaftor og ivakaftor hemmer BCRP. Samtidig bruk av Orkambi og legemidler som er substrater for OAT1/3 og BCRP-transport, kan øke plasmakonsentrasjonen av slike legemidler. Lumakaftor og ivakaftor er ikke hemmere av OATP1B1, OATP1B3 og organisk kationtransportprotein (OCT) 1 og 2. Ivakaftor er ikke en hemmer av OAT1 og OAT3.

#### Kjente og andre potensielt signifikante interaksjoner

Tabell 3 viser kjent eller forventet effekt av lumakaftor/ivakaftor på andre legemidler eller effekt av andre legemidler på lumakaftor/ivakaftor. Informasjonen rapportert i tabell 3 kommer hovedsakelig fra *in vitro*-studier. Anbefalingene gitt under "Klinisk kommentar" i tabell 3 er basert på interaksjonsstudier, klinisk relevans eller forventede interaksjoner som følge av eliminasjonsvei. Interaksjoner med størst klinisk relevans er listet først.

**Tabell 3: Kjente og andre potensielt signifikante interaksjoner – doseringsanbefalinger for bruk av lumakaftor/ivakaftor sammen med andre legemidler**

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Samtidige legemidler med størst klinisk relevans</b>		
<b>Antiallergiske midler:</b>		
montelukast	↔ LUM, IVA  ↓ montelukast På grunn av CYP3A/2C8/2C9-induksjon forårsaket av LUM	Det anbefales ingen dosejustering av montelukast. Relevant klinisk overvåking bør foretas, som praktisk mulig, ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av montelukast, noe som kan redusere dets effekt.
feksofenadin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ feksofenadin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Dosejustering av feksofenadin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av feksofenadin.
<b>Antibiotika:</b>		
klaritromycin, telitromycin	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av klaritromycin, telitromycin  ↓ klaritromycin, telitromycin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor når behandling med klaritromycin eller telitromycin innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor.  Dosen av lumakaftor/ivakaftor bør reduseres til én dosepose annenhver dag den første behandlingsuken når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker klaritromycin eller telitromycin.  Et alternativ til disse antibiotika, som azitromycin, bør overveies. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av klaritromycin og telitromycin, noe som kan redusere deres effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
erytromycin	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av erytromycin	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor ved samtidig bruk av erytromycin.
	↓ erytromycin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Et alternativ til erytromycin, som azitromycin, bør overveies. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av erytromycin, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Antikonvulsiva:</b>		
karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av disse antikonvulsiva	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antikonvulsiva er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor og antikonvulsivet kan reduseres signifikant, noe som kan redusere effekten av begge virkestoffer.
<b>Antimykotika:</b>		
itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av disse antimykotika	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor når behandling med disse antimykotika innledes hos pasienter som bruker lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Dosen av lumakaftor/ivakaftor bør reduseres til én dosepose annenhver dag den første behandlingsuken når behandling med lumakaftor/ivakaftor innledes hos pasienter som bruker disse antimykotika.
	↓ posakonazol På grunn av UGT-forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antimykotika er ikke anbefalt. Pasienter bør overvåkes nøye for gjennombrudd av soppinfeksjoner dersom slike legemidler er nødvendige. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse antimykotika, noe som kan redusere deres effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA På grunn av CYP3A-hemming forårsaket av flukonazol	Det anbefales ingen dosejustering av lumakaftor/ivakaftor ved samtidig bruk av flukonazol.
	↓ flukonazol På grunn av induksjon forårsaket av LUM. Flukonazol utskilles hovedsakelig via nyrene som uendret legemiddel, men med sterke induktorer er det observert en liten reduksjon i eksponeringen av flukonazol	En høyere dose av flukonazol kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av flukonazol, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Antiinflammatoriske midler:</b> ibuprofen	↔ LUM, IVA  ↓ ibuprofen På grunn av CYP3A/2C8/2C9-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av ibuprofen kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av ibuprofen, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Antimykobakterielle midler:</b> rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av antimykobakterielle midler	
	↓ rifabutin På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse antimykobakterielle midlene er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor vil bli redusert, noe som kan redusere effekten av lumakaftor/ivakaftor.
	↔ rifampicin, rifapentin	En høyere dose av rifabutin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av rifabutin, noe som kan redusere dets effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Benzodiazepiner:</b> midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA  ↓ midazolam, triazolam På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse benzodiazepinene er ikke anbefalt. Lumakaftor/ivakaftor vil redusere eksponeringen av midazolam og triazolam, noe som vil redusere deres effekt.
<b>Hormonelle antikonseptiva:</b> etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener	↓ etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener På grunn av CYP3A/UGT-induksjon forårsaket av LUM	Hormonelle antikonseptiva, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare, bør ikke anses som en effektiv prevensjonsmetode ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av hormonelle antikonseptiva, noe som kan redusere deres effekt.
<b>Immunsuppressiva:</b> ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (brukes etter organtransplantasjon)	↔ LUM, IVA  ↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og disse immunsuppressiva er ikke anbefalt. Lumakaftor/ivakaftor vil redusere eksponeringen av disse immunsuppressiva, noe som kan redusere effekten av disse immunsuppressiva. Bruk av lumakaftor/ivakaftor hos organtransplanterte pasienter har ikke blitt undersøkt.
<b>Protonpumpehemmere:</b> esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol På grunn av CYP3A/2C19-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse protonpumpehemmerne kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse protonpumpehemmerne, noe som kan redusere deres effekt.
<b>Naturlegemidler:</b> johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av johannesurt	Samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor og johannesurt er ikke anbefalt. Eksponeringen av ivakaftor vil bli redusert, noe som kan redusere effekten av lumakaftor/ivakaftor.
<b>Andre samtidige legemidler med klinisk relevans</b>		
<b>Antiarytmika:</b> digoksin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ digoksin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Serumkonsentrasjonen av digoksin bør overvåkes og dosen bør titreres for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av digoksin.



<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>Antikoagulantia:</b> dabigatran	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ dabigatran På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Relevant klinisk overvåking bør foretas ved samtidig bruk av lumakaftor/ivakaftor. Dosejustering av dabigatran kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ warfarin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av CYP2C9 forårsaket av LUM	Internasjonal normalisert ratio (INR) bør overvåkes når samtidig bruk av warfarin og lumakaftor/ivakaftor er nødvendig. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av warfarin.
<b>Antidepressivas:</b> citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA  ↓ citalopram, escitalopram, sertralin På grunn av CYP3A/2C19- induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse antidepressiva kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av disse antidepressiva, noe som kan redusere deres effekt.
bupropion	↔ LUM, IVA  ↓ bupropion På grunn av CYP2B6-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av bupropion kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av bupropion, noe som kan redusere dets effekt.
<b>Kortikosteroider, systemiske:</b> metylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA  ↓ metylprednisolon, prednison På grunn av CYP3A-induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av disse systemisk kortikosteroidene kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av metylprednisolon og prednison, noe som kan redusere deres effekt.

<b>Samtidig legemiddelgruppe:</b>		
<b>Virkestoffets navn</b>	<b>Effekt</b>	<b>Klinisk kommentar</b>
<b>H2-blokkere:</b> ranitidin	↔ LUM, IVA  ↑ eller ↓ ranitidin På grunn av potensiell induksjon eller hemming av P-gp	Dosejustering av ranitidin kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan påvirke eksponeringen av ranitidin.
<b>Orale blodglukosesenkende midler:</b> repaglinid	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinid På grunn av CYP3A/2C8- induksjon forårsaket av LUM	En høyere dose av repaglinid kan være nødvendig for å oppnå ønsket klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan redusere eksponeringen av repaglinid, noe som kan redusere dets effekt.

Merk: ↑ = økning, ↓ = reduksjon, ↔ = ingen endring, LUM = lumakaftor, IVA = ivakaftor.

\* Basert på kliniske interaksjonsstudier. Alle andre viste interaksjoner er forventede.

#### *Falske positive urinprøver for THC*

Det har vært rapporter om falske positive tetrahydrocannabinol (THC) urinscreeningprøver hos pasienter som får Orkambi. En alternativ bekreftende metode bør vurderes for å verifisere resultatene.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av lumakaftor/ivakaftor hos gravide kvinner. Dyrestudier med lumakaftor og ivakaftor indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på utviklings- og reproduksjonstoksisitet, da effekter ble registrert med ivakaftor kun ved maternelt toksiske doser (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av lumakaftor/ivakaftor under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til moren gjør behandling med lumakaftor/ivakaftor nødvendig.

#### Amming

Det er ukjent om lumakaftor og/eller ivakaftor og metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av både lumakaftor og ivakaftor i melk hos diegivende hunnrotter. En risiko for barn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med lumakaftor/ivakaftor skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Ingen data på effekter av lumakaftor og/eller ivakaftor på fertilitet hos mennesker er tilgjengelige. Lumakaftor påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter. Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ivakaftor, som er ett av virkestoffene i Orkambi, har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ivakaftor kan medføre svimmelhet (se pkt. 4.8).

Pasienter som blir svimle når de bruker Orkambi bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene i kliniske fase III-studier var dyspné (14,0 % mot 7,8% på placebo), diaré (11,0 % mot 8,4 % på placebo) og kvalme (10,2 % mot 7,6 % på placebo).

Alvorlige bivirkninger omfattet lever- og gallebivirkninger, f.eks. transaminaseøkninger, kolestatisk hepatitt og leverencefalopati.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger påvist i de 24 ukers, placebokontrollerte, fase III-studiene (studie 1 og 2) hos pasienter 12 år og eldre og en 24 ukers, placebokontrollert studie hos pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 7), som er homozygot for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet er presentert i tabell 4 og er listet opp etter organklasser og frekvens. Bivirkninger observert med ivakaftor alene er også angitt i tabell 4. Bivirkninger er rangert under MedDRA-frekvensklassifiseringen: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 4: Bivirkninger hos lumakaftor-/ivakaftorbehandlede pasienter og hos pasienter behandlet med ivakaftor alene**

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	svært vanlige	Nasofaryngitt*
	vanlige	Øvre luftveisinfeksjon, rhinitt
Karsykdommer	mindre vanlige	Hypertensjon
Nevrologiske sykdommer	svært vanlige	Hodepine, svimmelhet*
	mindre vanlige	Leverencefalopati†
Sykdommer i øre og labyrint	vanlige	Øresmerter*, ubehag i ørene*, tinnitus*, trommehinnehyperemi*, vestibulær lidelse*
	mindre vanlige	Øretetthet*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	svært vanlige	Nesetetthet, dyspné, produktiv hoste, økt sputum
	vanlige	Respirasjonsforstyrrelser, smerter i munn og svelg, tette bihuler*, rhinoré, erytem i svelget*, bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	svært vanlige	Abdominalsmerter*, smerter i øvre abdomen, diaré, kvalme
	vanlige	Flatulens, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	vanlige	Transaminaseøkninger
	mindre vanlige	Kolestatisk hepatitt‡
Hud- og underhudssykdommer	vanlige	Utslett
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	vanlige	Uregelmessig menstruasjon, dysmenoré, metroragi, kuler i brystet*

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
	mindre vanlige	Menoragi, amenoré, polymenoré, brystinflammasjon*, gynekomasti*, brystvortelidelse*, brystvortesmerter*, oligomenoré
Undersøkelser	svært vanlige	Bakterier i sputum*
	vanlige	Økt kreatinkinase i blodet
	mindre vanlige	Økt blodtrykk

\*Bivirkninger og frekvenser observert hos pasienter i kliniske studier med ivakaftor monoterapi.

† 1 pasient av 738

‡ 2 pasienter av 738

Sikkerhetsdata fra 1029 pasienter som var 12 år eller eldre og homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet, behandlet med lumakaftor/ivakaftor i inntil ytterligere 96 uker i rollover-studien av langtidsikkerhet og -effekt (studie 3) var tilsvarende som i 24 ukers placebokontrollerte studier (se pkt. 5.1).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Lever- og gallebivirkninger

I studie 1 og 2 var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  og  $> 3 \times \text{ULN}$  0,8 %, 2,0 % og 5,2 %, og 0,5 %, 1,9 % og 5,1 % hos pasienter behandlet med henholdsvis lumakaftor/ivakaftor og placebo. Forekomsten av transaminaserelaterte bivirkninger var 5,1 % og 4,6 % hos henholdsvis pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og de som fikk placebo. Sju pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor fikk leverrelaterte alvorlige bivirkninger med forhøyede transaminaser, inkludert 3 med samtidig forhøyet totalbilirubin. Leverfunksjonsprøvene returnerte til baseline eller ble betydelig forbedret hos alle pasienter etter seponering av lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

Blant 7 pasienter med underliggende cirrhose og/eller portal hypertensjon som fikk lumakaftor/ivakaftor i de placebokontrollerte fase III-studiene, ble forverring av leverfunksjonen med økt ALAT, ASAT og bilirubin samt leverencefalopati observert hos én pasient. Hendelsen oppsto innen 5 dager etter doseringstart og opphørte etter seponering av lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av dekompensert leverfunksjon, inkludert leversvikt som medførte dødsfall, hos CF-pasienter med underliggende cirrhose med portal hypertensjon som ble behandlet med lumakaftor/ivakaftor (se pkt. 4.4).

#### Respirasjonsbivirkninger

I studie 1 og 2 var forekomsten av respirasjonsbivirkninger (f.eks. ubehag i brystet, dyspné, bronkospasme og respirasjonsforstyrrelser) 26,3 % hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor sammenlignet med 17,0 % hos pasienter som fikk placebo. Forekomsten av disse bivirkningene var mer vanlig hos pasienter med lavere FEV<sub>1</sub> før behandling. Omtrent tre fjerdedeler av bivirkningene startet den første behandlingsuken, og hos de fleste pasientene opphørte hendelsene uten doseringsavbrudd. De fleste hendelsene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad, ikke alvorlige og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

I en 24-ukers, åpen, klinisk fase IIIb-studie (studie 5) med 46 pasienter som var 12 år eller eldre med fremskreden lungesykdom (ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$ ) [gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 29,1 ved baseline (spredning: 18,3 til 42,0)], var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 65,2 %. I undergruppen med 28 pasienter som startet med full dose av lumakaftor/ivakaftor (2 tabletter hver 12. time), var forekomsten 71,4 %, og hos 18 pasienter som startet med en redusert dose av lumakaftor/ivakaftor (1 tablett hver 12. time i inntil 2 uker, og deretter økte til full dose), var forekomsten 55,6 %. Blant pasientene som startet med lumakaftor/ivakaftor i full dose, var det én pasient som fikk en alvorlig respirasjonsbivirkning, tre pasienter som etter hvert fikk redusert dose og tre pasienter som seponerte behandlingen. Ingen alvorlige respirasjonsbivirkninger, dosereduksjoner eller seponeringer ble sett hos pasienter som startet med halv dose (se pkt. 4.4).

### *Menstruasjonsforstyrrelser*

I studie 1 og 2 var forekomsten av kombinerte menstruasjonsforstyrrelser (amenoré, dysmenoré, menoragi, uregelmessig menstruasjon, metroragi, oligomenoré og polymenoré) 9,9 % hos kvinnelige pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og 1,7 % hos kvinner som fikk placebo. Disse menstruasjonsforstyrrelsene forekom hyppigere hos undergruppen av kvinnelige pasienter som brukte hormonelle antikonseptiva (25,0 %) enn hos pasienter som ikke brukte hormonelle antikonseptiva (3,5 %) (se pkt. 4.5). De fleste av disse reaksjonene var av mild eller moderat alvorlighetsgrad og ikke alvorlige. Hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor opphørte ca. to tredjedeler av disse reaksjonene, og median varighet var 10 dager.

### *Økt blodtrykk*

I studie 1 og 2 ble bivirkninger relatert til økt blodtrykk (f.eks. hypertensjon, økt blodtrykk) rapportert hos 0,9 % (7/738) av pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor og ikke hos noen pasienter som fikk placebo.

Hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor (gjennomsnittlig baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var maksimal økning fra baseline i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 3,1 mmHg og 1,8 mmHg. Hos pasienter som fikk placebo (gjennomsnittlig baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var maksimal økning fra baseline i gjennomsnittlig systolisk og diastolisk blodtrykk henholdsvis 0,9 mmHg og 0,9 mmHg.

Andelen av pasienter som fikk en systolisk blodtrykksverdi > 140 mmHg eller et diastolisk blodtrykk > 90 mmHg ved minst to anledninger var henholdsvis 3,4 % og 1,5 % hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor, sammenlignet med 1,6 % og 0,5 % hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsdata ble evaluert hos 60 pasienter i alderen 2 til 5 år (studie 8), 161 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6 og 7) og hos 194 pasienter i alderen 12 til 17 år med CF som er homozygote for *F508del*-mutasjonen og som fikk lumakaftor/ivakaftor i de kliniske studiene. Pasienter i alderen 12 til 17 år ble inkludert i studie 1 og 2.

Sikkerhetsprofilen hos disse pediatriske pasientene er generelt sammenfallende med den hos voksne pasienter.

Data for langtidssikkerhet fra en 96-ukers, rollover, forlengelsesstudie hos 57 pasienter fra 2 års alder som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet, var generelt sammenfallende med den tidligere 24-ukersstudien hos pasienter i alderen 2 til 5 år (studie 8) og sikkerhetsdata hos pasienter i alderen 6 til 11 år.

Data for langtidssikkerhet fra en 96-ukers, rollover, forlengelsesstudie hos 239 pasienter fra 6 års alder som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet (studie 9), var generelt sammenfallende med tidligere 24-ukersstudier hos pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6 og studie 7).

### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for pediatriske pasienter i alderen 2 til 11 år*

#### Lever- og gallebivirkninger

I den 24-ukers, åpne, kliniske fase III-studien med 58 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 6), var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 % og 19,3 %. Ingen pasienter hadde totalbilirubinnivå > 2 x ULN. Dosering av lumakaftor/ivakaftor ble opprettholdt eller gjenopptatt med godt resultat etter avbrudd hos alle pasienter med transaminaseøkninger, unntatt 1 pasient som seponerte behandlingen permanent.

I den 24-ukers, placebokontrollerte, kliniske fase III-studien med 204 pasienter i alderen 6 til 11 år (studie 7), var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % og 12,6 % hos pasientene som fikk lumakaftor/ivakaftor, og 2,0 %, 3,0 % og 7,9 % hos pasientene som fikk placebo. Ingen pasienter hadde totalbilirubinnivå > 2 x ULN. To

pasienter i gruppen med lumakaftor/ivakaftor og to pasienter i placebogruppen seponerte behandlingen permanent på grunn av transaminaseøkninger.

I den 24-ukers, åpne, kliniske fase III-studien med 60 pasienter i alderen 2 til 5 år (studie 8), var forekomsten av maksimale transaminasenivåer (ALAT eller ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  og  $> 3 \times \text{ULN}$  8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) og 15,0 % (9/60). Ingen pasienter hadde totalbilirubinnivå  $> 2 \times \text{ULN}$ . Tre pasienter seponerte behandlingen med lumakaftor/ivakaftor permanent på grunn av transaminaseøkninger.

#### Respirasjonsbivirkninger

I den 24-ukers, åpne, kliniske fase III-studien (studie 6) med 58 pasienter i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittlig baseline ppFEV<sub>1</sub> var 91,4), var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 6,9 % (4/58).

I den 24-ukers, placebokontrollerte, kliniske fase III-studien (studie 7) med pasienter i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittlig baseline ppFEV<sub>1</sub> var 89,8), var forekomsten av respirasjonsbivirkninger 18,4 % hos pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor og 12,9 % hos placebopasienter. Et fall i ppFEV<sub>1</sub> i begynnelsen av behandlingen ble sett i seriemålinger av spirometri etter dosering. Absolutt endring fra før dosering til 4 til 6 timer etter dosering var -7,7 på dag 1 og -1,3 på dag 15 hos pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor. Fallet etter dosering opphørte innen uke 16.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med lumakaftor/ivakaftor. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Bivirkninger som forekom med en økt forekomst  $\geq 5$  % i perioden med supratherapeutisk dose sammenlignet med perioden med terapeutisk dose var hodepine, generelt utslett og transaminaseøkning.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX30

#### Virkningsmekanisme

CFTR-proteinet er en kloridkanal på overflaten av epitelceller i mange organer. *F508del*-mutasjonen påvirker CFTR-proteinet på flere måter, hovedsakelig ved å forårsake en feil i cellulær prosessering og transport som reduserer mengden av CFTR på celleoverflaten. Den lille mengden av *F508del*-CFTR som når celleoverflaten har lav sannsynlighet for åpen kanal (defekt kanalregulering). Lumakaftor er en CFTR-korrigerende substans som virker direkte på *F508del*-CFTR og bedrer dets cellulære prosessering og transport, og dermed øker mengden av funksjonelt CFTR på celleoverflaten. Ivakaftor er en CFTR-forsterker som bidrar til økt kloridtransport ved å øke sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR-proteinet på celleoverflaten. Den kombinerte effekten av lumakaftor og ivakaftor er økt mengde og funksjon av *F508del*-CFTR på celleoverflaten, som medfører økt

kloridiontransport. De eksakte mekanismene som gjør at lumakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av F508del-CFTR og ivakaftor forsterker av F508del-CFTR er ikke kjent.

### Farmakodynamiske effekter

#### *Effekter på klorid i svette*

Endring i klorid i svette som respons på lumakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert, klinisk fase II-studie med pasienter med CF som var 18 år eller eldre. I denne studien fullførte 10 pasienter (homozygote for *F508del-CFTR*-mutasjon) dosering med lumakaftor alene 400 mg hver 12. time i 28 dager etterfulgt av tillegg av ivakaftor 250 mg hver 12. time i ytterligere 28 dager, og 25 pasienter (homozygote eller heterozygote for *F508del*) fullførte dosering med placebo. Behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo vurdert som gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til dag 28 var statistisk signifikant på -8,2 mmol/l (95 % KI: -14, -2). Behandlingsforskjellen mellom kombinasjonen lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo vurdert som gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til dag 56 var statistisk signifikant på -11 mmol/l (95 % KI: -18, -4).

I studie 7 (se Klinisk effekt og sikkerhet) hos pasienter som var homozygote for *F508del-CFTR*-mutasjonen i alderen 6 til 11 år, var behandlingsforskjellen (LS gjennomsnitt) i klorid i svette for absolutt endring i uke 24 sammenlignet med placebo -24,9 mmol/l (nominell  $P < 0,0001$ ). Behandlingsforskjellen (LS gjennomsnitt) i klorid i svette for gjennomsnittlig absolutt endring på dag 15 og i uke 4 sammenlignet med placebo var -20,8 mmol/l (95 % KI: -23,4, -18,2, nominell  $P < 0,0001$ ). I studie 8 hos pasienter som var homozygote for *F508del-CFTR*-mutasjonen i alderen 2 til 5 år, var gjennomsnittlig absolutt endring innen gruppen i klorid i svette fra baseline til uke 24 -31,7 mmol/l (95 % KI: -35,7, -27,6). I tillegg var gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra uke 24 til uke 26 etter en 2 ukers utvaskingsperiode (for å evaluere respons uten legemiddel) en økning på 33,0 mmol/l (95 % KI: 28,9, 37,1, nominell  $P < 0,0001$ ), som representerer en tilbakegang til baseline etter utvasking av behandling. I uke 24 hadde 16 % av barna en reduksjon i klorid i svette under 60 mmol/l, og ingen hadde under 30 mmol/l.

#### *Endring i FEV<sub>1</sub>*

Endring i ppFEV<sub>1</sub> som respons på lumakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor ble også evaluert i den dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase II-studien hos pasienter med CF 18 år og eldre. Behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo vurdert som gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> var -4,6 prosentpoeng (95 % KI: -9,6, 0,4) fra baseline til dag 28, 4,2 prosentpoeng (95 % KI: -1,3, 9,7) fra baseline til dag 56 og 7,7 prosentpoeng (95 % KI: 2,6, 12,8, statistisk signifikant) fra dag 28 til dag 56 (etter tillegg av ivakaftor til lumakaftor monoterapi).

#### *Pulsreduksjon*

I de 24-ukers, placebokontrollerte fase III-studiene ble en maksimal reduksjon i gjennomsnittspuls på 6 slag i minuttet fra baseline observert på dag 1 og dag 15 omtrent 4 til 6 timer etter dosering. Etter dag 15 ble ikke pulsen overvåket i perioden etter dosering i disse studiene. Fra uke 4 varierte endringen i gjennomsnittspuls før dosering fra 1 til 2 slag i minuttet lavere enn baseline hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor. Prosentandelen av pasienter med pulsverdier  $< 50$  slag i minuttet under behandling var 11 % for pasienter som fikk lumakaftor/ivakaftor, sammenlignet med 4,9 % for pasienter som fikk placebo.

#### *Hjertets elektrofysiologi*

Ingen vesentlige endringer i QTc-tid eller blodtrykk ble observert i en grundig klinisk QT-studie som evaluerte lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time og lumakaftor 1000 mg én gang daglig/ivakaftor 450 mg hver 12. time.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Studier hos pasienter med CF 12 år og eldre som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Effekten til lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med CF som er homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier av 1108 klinisk stabile pasienter med CF, hvor 737 pasienter ble randomisert til og dosert med lumakaftor/ivakaftor. Pasienter i begge studier ble randomisert 1:1:1 til å få lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time, lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time eller placebo. Pasientene tok studielegemidlet sammen med fettholdig mat i 24 uker i tillegg til sin forskrevne CF-behandling (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og hypertont saltvannssoppløsning). Pasienter fra disse studiene var kvalifiserte til å gå over i en blindet forlengelsesstudie.

Studie 1 evaluerte 549 pasienter med CF som var 12 år eller eldre (gjennomsnittlig alder 25,1 år) med prosent forventet FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) ved screening på 40-90 (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 60,7 ved baseline [spredning: 31,1 til 94,0]). Studie 2 evaluerte 559 pasienter som var 12 år eller eldre (gjennomsnittlig alder 25,0 år) med ppFEV<sub>1</sub> ved screening på 40-90 (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 60,5 ved baseline [spredning: 31,3 til 99,8]). Pasienter med en anamnese med kolonidannende organismer som *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus* eller som hadde 3 eller flere unormale leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT  $\geq 3$  ganger ULN eller totalbilirubin  $\geq 2$  ganger ULN) ble ekskludert.

Primært effektendepunkt i begge studier var absolutt endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24. Andre effektvariabler omfattet relativ endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub>, absolutt endring fra baseline i BMI, absolutt endring fra baseline i CFQ-R respirasjonsdomene, andelen av pasienter som oppnådde  $\geq 5$  % relativ endring fra baseline i ppFEV<sub>1</sub> til uke 24 og antall lungeforverringer (inkludert de som krevde sykehusinnleggelse eller i.v. antibiotikabehandling) til uke 24.

I begge studier medførte behandling med lumakaftor/ivakaftor en statistisk signifikant bedring i ppFEV<sub>1</sub> (tabell 5). Gjennomsnittlig bedring i ppFEV<sub>1</sub> inntraff raskt (dag 15) og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. På dag 15 var behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline 2,51 prosentpoeng for studie 1 og 2 samlet ( $P < 0,0001$ ). Bedring i ppFEV<sub>1</sub> ble observert uavhengig av alder, sykdommens alvorlighetsgrad, kjønn og geografisk region. Fase III-studiene med lumakaftor/ivakaftor inkluderte 81 pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  ved baseline. Behandlingsforskjellen i denne undergruppen var sammenlignbar med den observert hos pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ . I uke 24 var behandlingsforskjellen mellom lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline i studie 1 og 2 samlet 3,39 prosentpoeng ( $P = 0,0382$ ) for pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  og 2,47 prosentpoeng ( $P < 0,0001$ ) for pasienter med ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ .



**Tabell 5: Sammendrag av primære og viktigste sekundære resultater i studie 1 og studie 2\***

		Studie 1		Studie 2		Samlet (studie 1 og studie 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. time/ IVA 250 mg hver 12. time (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. time/IVA 250 mg hver 12. time (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. time/IVA 250 mg hver 12. time (n = 369)
<b>Absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24 (prosentpoeng)</b>	Behandlings-forskjell	–	2,41 (P = 0,0003)†	–	2,65 (P = 0,0011)†	–	2,55 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
<b>Relative endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24 (%)</b>	Behandlings-forskjell	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i BMI i uke 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandlings-forskjell	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Endring innen gruppe	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjons-domene-score i uke 24 (poeng)</b>	Behandlings-forskjell	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Endring innen gruppe	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Andel av pasienter med ≥ 5 % relativ endring i ppFEV<sub>1</sub> i uke 24</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds-ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Antall lungeforverring til uke 24</b>	# hendelser (rate pr. 48 uker)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rate-ratio	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\*I hver studie ble det foretatt en hierarkisk analyseprosedyre innenfor hver arm med aktiv behandling for primære og sekundære endepunkter mot placebo. Kravet til statistisk signifikans var  $P \leq 0,0250$  i hvert trinn, og alle tidligere analyser skulle også ha dette signifikansnivået.

†Indikerer statistisk signifikans bekreftet ved den hierarkiske analyseprosedyren.

I uke 24 var andelen av pasienter som fortsatt ikke hadde lungeforverring signifikant høyere hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor sammenlignet med placebo. I den sammenslåtte analysen var rate-ratio for forverring til uke 24 hos forsøkspersoner behandlet med lumakaftor/ivakaftor (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time, n = 369) 0,61 ( $P < 0,0001$ ), som representerer en reduksjon på 39 % i forhold til placebo. Hendelsesraten pr. år, annualisert til 48 uker, var 0,70 i lumakaftor/ivakaftorgruppen og 1,14 i placebogruppen. Behandling med lumakaftor/ivakaftor reduserte risikoen for forverring som krevde sykehusinnleggelse signifikant i forhold til placebo med 61 % (rate-ratio = 0,39,  $P < 0,0001$ , hendelsesrate pr. 48 uker 0,17 for lumakaftor/ivakaftor og 0,45 for placebo) og reduserte forverring som krevde behandling med intravenøse antibiotika med 56 % (rate-ratio = 0,44,  $P < 0,0001$ , hendelsesrate pr. 48 uker 0,25 for lumakaftor/ivakaftor og 0,58 for placebo). Disse resultatene ble ikke ansett som statistisk signifikante innenfor rammene til analysehierarkiet for de enkelte studiene.

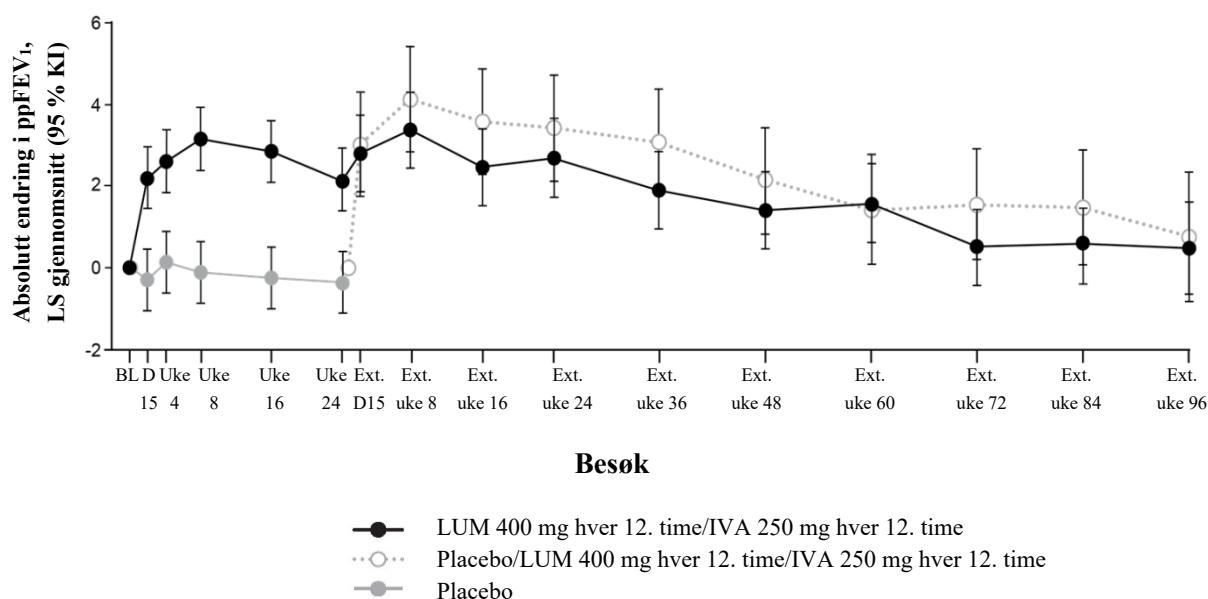
#### *Rollover-studie av langtidsikkerhet og effekt*

Studie 3 var en fase III, parallellgruppe, multisenter, rollover, forlengelsesstudie med pasienter med CF, som inkluderte pasienter som var 12 år eller eldre fra studie 1 og studie 2. Denne forlengelsesstudien var designet for å evaluere sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 1108 pasienter som fikk behandling i studie 1 eller studie 2, ble 1029 (93 %) dosert og fikk aktiv behandling (lumakaftor 600 mg én gang daglig/ivakaftor 250 mg hver 12. time eller lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time) i studie 3 i inntil ytterligere 96 uker (dvs. inntil totalt 120 uker). Den primære effektanalysen i denne

forlengelsesstudien inkluderte data inntil uke 72 i studie 3, med en sensitivitetsanalyse som inkluderte data inntil uke 96 i studie 3.

Pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor i studie 1 eller studie 2 viste en effekt som vedvarte i forhold til baseline etter ytterligere 96 uker i studie 3. For pasienter som byttet fra placebo til aktiv behandling, ble det sett tilsvarende endringer som de observert hos pasienter behandlet med lumakaftor/ivakaftor i studie 1 eller studie 2 (se tabell 5). Resultater fra studie 3 er presentert i figur 1 og tabell 6.

**Figur 1. Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV<sub>1</sub> ved hvert besøk†**



† Fra studie 1, 2 og 3.

**Tabell 6: Langtidseffekt av lumakaftor/ivakaftor i studie 3\***

Baseline og endepunkt	Placebo byttet til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
	Gjennomsnitt (SD)	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi	Gjennomsnitt (SD)	LS (least squares) gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi
<b>Baseline ppFEV<sub>1</sub>‡</b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Absolutt endring fra baseline ppFEV<sub>1</sub> (prosentpoeng)</b>						
Forlengelse uke 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Forlengelse uke 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
<b>Relativ endring fra baseline ppFEV<sub>1</sub> (%)</b>						
Forlengelse uke 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Forlengelse uke 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372

	Placebo byttet til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg hver 12. time/ ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
		LS (least squares)			LS (least squares)	
Baseline og endepunkt	Gjennom- snitt (SD)	gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi	Gjennom- snitt (SD)	gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Forlengelse uke 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Forlengelse uke 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
Baseline CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)</b>						
Forlengelse uke 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Forlengelse uke 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018
<b>Antall lungeforverringer (hendelser) ** † ***</b>						
Antall hendelser pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Antall hendelser som krevde sykehusinnleggelse pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Antall hendelser som krevde intravenøs antibiotika pr. pasientår (95 % KI) (rate pr. 48 uker)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	

\*Totalt 82 % (421 av 516 kvalifiserte pasienter) fullførte 72 uker i denne studien, 42 % fullførte 96 uker. De fleste pasientene seponerte av andre årsaker enn sikkerhet.

\*\* For pasienter som gikk videre fra studie 1 og 2 (placebo-til-lumakaftor/ivakaftorgruppe) var total eksponering inntil 96 uker. Utformingen av dosegruppene med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time samsvarer med anbefalt dosering.

\*\*\* Hendelsesraten pr. pasientår ble annualisert til 48 uker.

† For pasienter som gikk videre fra studie 1 og 2 (lumakaftor/ivakaftor-til-lumakaftor/ivakaftorgruppe) var total eksponering inntil 120 uker. Utformingen av dosegruppene med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time samsvarer med anbefalt dosering.

‡ Baseline for gruppen som byttet fra placebo til lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time, var baseline i studie 3. Baseline for gruppen med lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time var baseline i studie 1 og 2.

#### *Studie med pasienter med CF som er heterozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Studie 4 var en multisenter, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, fase II-studie med 125 pasienter med CF som var 18 år eller eldre og hadde en ppFEV<sub>1</sub> fra 40 til og med 90, og hadde F508del-mutasjonen i ett allel pluss et annet allel med en mutasjon som antas å medføre manglende CFTR-produksjon eller CFTR som ikke responderer på ivakaftor *in vitro*.

Pasienter fikk enten lumakaftor/ivakaftor (n = 62) eller placebo (n = 63) i tillegg til sin forskrevne CF-behandling. Det primære endepunktet var bedring i lungefunksjon bestemt som gjennomsnittlig

absolutt endring fra baseline til dag 56 i ppFEV<sub>1</sub>. Behandling med lumakaftor/ivakaftor medførte ingen signifikant bedring i ppFEV<sub>1</sub> i forhold til placebo hos pasienter med CF heterozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet (behandlingsforskjell 0,60 [P = 0,5978]) og ingen vesentlige bedringer i BMI eller vekt (se pkt. 4.4).

*Studie med pasienter med CF i alderen 6 til 11 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Studie 7 var en 24-ukers, placebokontrollert, klinisk fase III-studie med 204 pasienter med CF i alderen 6 til 11 år (gjennomsnittsalder 8,8 år). Studie 7 evaluerte forsøkspersoner med lungeclearanceindeks (LCI<sub>2.5</sub>) ≥ 7,5 ved innledende screeningbesøk (gjennomsnitt LCI<sub>2.5</sub> 10,28 ved baseline [spredning: 6,55 til 16,38]) og ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 ved screening (gjennomsnittlig ppFEV<sub>1</sub> 89,8 ved baseline [spredning: 48,6 til 119,6]). Pasientene fikk enten lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time (n = 103) eller placebo (n = 101) i tillegg til sin forskrevne CF-behandling. Pasienter som hadde 2 eller flere unormale leverfunksjonsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 ganger ULN), eller ALAT eller ASAT > 5 ganger ULN eller totalbilirubin > 2 ganger ULN ble ekskludert.

Primært effektendepunkt var absolutt endring i LCI<sub>2.5</sub> fra baseline til uke 24. De viktigste sekundære endepunktene omfattet gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i klorid i svette på dag 15 og i uke 4 og i uke 24 (se Farmakodynamiske effekter), absolutt endring fra baseline i BMI i uke 24 og absolutt endring fra baseline i CFQ-R respirasjonsdomene i uke 24. Disse resultatene er presentert i tabell 7 nedenfor:

**Tabell 7: Sammendrag av primære og viktigste sekundære resultater i studie 7**

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg hver 12. time (n = 103)
<b>Primært endepunkt</b>			
<b>Absolutt endring i lungeclearanceindeks (LCI<sub>2.5</sub>) fra baseline til uke 24</b>	Behandlingsforskjell	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Endring innen gruppe	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Viktigste sekundære endepunkter*</b>			
<b>Absolutt endring i BMI i uke 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandlingsforskjell	–	0,11 (P = 0,2522)
	Endring innen gruppe	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score i uke 24 (poeng)</b>	Behandlingsforskjell	–	2,5 (P = 0,0628)
	Endring innen gruppe	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Studien omfattet viktigste sekundære og andre sekundære endepunkter.

Prosent forventet FEV<sub>1</sub> ble også evaluert som et klinisk relevant annet sekundært endepunkt. Hos pasientene som fikk lumakaftor/ivakaftor, var behandlingsforskjellen for absolutt endring i ppFEV<sub>1</sub> fra baseline til uke 24 2,4 (P = 0,0182).

Pasienter med CF fra 6 års alder fra studie 6 og studie 7 ble inkludert i en fase III, multisenter, rollover, forlengelsesstudie (studie 9). Denne forlengelsesstudien var designet for å evaluere sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 262 pasientene som fikk behandling i studie 6 eller studie 7, ble 239 (91 %) dosert og fikk aktiv behandling (pasienter i alderen 6 til < 12 år fikk lumakaftor 200 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time; pasienter ≥ 12 år fikk lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time) i forlengelsesstudien i inntil

ytterligere 96 uker (dvs. inntil totalt 120 uker) (se pkt. 4.8). Sekundære effektresultater og hendelsesrate pr. pasientår for lungeforverring er presentert i tabell 8.

**Tabell 8: Langtidseffekt av lumakaftor/ivakaftor i studie 9**

	Placebo byttet til lumakaftor / ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
	LS (least squares) gjennomsnitt (SD) n = 101	LS (least squares) gjennomsnitt (SD) n = 128
Baseline og endepunkt	(95 % KI)	(95 % KI)
Baseline LCI <sub>2.5</sub> †**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
<b>Absolutt endring fra baseline i LCI<sub>2.5</sub></b>		
Forlengelse uke 96	(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101	n = 161
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
<b>Absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Forlengelse uke 96	(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78	n = 135
Baseline CFQ-R‡ respirasjonsdomene-score (poeng)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
<b>Absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)</b>		
Forlengelse uke 96	(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
<b>Antall lungeforverringer (hendelser) (studie 7 FAS og ROS)†</b>		
Antall hendelser pr. pasientår (9 5% KI)	n = 96 0,30 (0,21, 0,43)	n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Forsøkspersoner behandlet med placebo i studie 7 (n = 96) som byttet til aktiv LUM/IVA-behandling i forlengelsesstudien (P-L/I). Forsøkspersoner behandlet med LUM/IVA i én av hovedstudiene [studie 6 (n = 49) eller studie 7 (n = 94)] som fortsatte med aktiv LUM/IVA-behandling i forlengelsen (L/I-L/I).

‡Baseline for begge grupper (P-L/I og L/I-L/I) var baseline i studie 6 og studie 7 (hovedstudie), og tilhørende n viser til analysesettet i hovedstudien.

\*\*LCI-sub-studien inkluderte 117 forsøkspersoner i L/I-L/I-gruppen og 96 forsøkspersoner i P-L/I-gruppen.

†FAS = fullt analysesett (n = 103) inkluderer forsøkspersoner som fikk L/I i studie 7 og i studie 9, vurdert over den kumulative studieperioden for L/I; ROS = rollover-sett (n = 96) inkluderer forsøkspersoner som fikk placebo i studie 7 og L/I i studie 9, vurdert over den aktuelle studieperioden i studie 9.

*Studie 8: Studie av sikkerhet og tolerabilitet hos pediatriske pasienter med CF i alderen 2 til 5 år som er homozygot for F508del-mutasjonen i CFTR-genet*

Studie 8 evaluerte 60 pasienter i alderen 2 til 5 år ved screening (gjennomsnittlig alder ved baseline 3,7 år). Basert på vekt ved screening fikk pasientene granulat blandet med mat hver 12. time, i en dose på lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg granulat til pasienter som veide mindre enn 14 kg (n = 19) eller lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg til pasienter som veide 14 kg eller mer (n = 41), i 24 uker i tillegg til sin forskrevne CF-behandling. For å evaluere effekter uten legemiddel hadde pasientene et oppfølgingsbesøk med hensyn til sikkerhet etter en 2 ukers utvaskingsperiode.

Sekundære endepunkter omfattet absolutt endring fra baseline i klorid i svette til uke 24 og absolutt endring i klorid i svette fra uke 24 til uke 26 (se Farmakodynamiske effekter), samt endepunktene listet opp i tabell 9. Klinisk relevans av størrelsen på disse endringene hos barn i alderen 2 til 5 år med cystisk fibrose har ikke blitt klart bekreftet ved langtidsbehandling.

**Tabell 9: Sammendrag av sekundære resultater i studie 8**

Sekundære endepunkter*	LUM/IVA
Absolutt endring fra baseline i kroppsmasseindeks (BMI)	n = 57 0,27 95 % KI: 0,07, 0,47, P = 0,0091
Absolutt endring fra baseline i BMI-for-alder-z-score	n = 57 0,29 95 % KI: 0,14, 0,45, P = 0,0003
Absolutt endring fra baseline i vekt (kg)	n = 57 1,4 95 % KI: 1,2, 1,7, P < 0,0001
Absolutt endring fra baseline i vekt-for-alder z-score	n = 57 0,26 95 % KI: 0,15, 0,38, P < 0,0001
Absolutt endring fra baseline i høyde (cm)	n = 57 3,6 95 % KI: 3,3, 3,9, P < 0,0001
Absolutt endring fra baseline i høyde-for-alder z-score	n = 57 0,09 95 % KI: 0,02, 0,15, P = 0,0104
Absolutt endring fra baseline i fekal elastase-1 (FE-1)-nivå (mikrog/g)**	n = 35 52,6 95 % KI: 22,5, 82,7, P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95 % KI: -1,17, 0,02, P = 0,0559

Merk: P-verdier i tabellen er nominelle.

\* For endepunktene som er listet opp, er absolutt endring fra baseline gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til uke 24.

\*\* Alle pasientene hadde pankreassvikt ved baseline. Tre av de 48 pasientene som hadde fekal elastase-1-verdier < 100 mikrog/g ved baseline oppnådde et nivå  $\geq$  200 mikrog/g i uke 24.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Orkambi i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Eksposeringen (AUC) av lumakaftor er ca. 2 ganger høyere hos friske, voksne forsøkspersoner sammenlignet med eksposeringen hos pasienter med CF. Eksposeringen av ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter dosering to ganger daglig ble "steady state" plasmakonsentrasjon av lumakaftor og ivakaftor hos friske forsøkspersoner vanligvis nådd etter ca. 7 dager med behandling, med et akkumuleringsforhold på ca. 1,9 for lumakaftor. Eksposeringen av ivakaftor ved "steady state" er lavere enn på dag 1 på grunn av lumakaftors CYP3A-induserende effekt (se pkt. 4.5).

Etter oral administrering av lumakaftor 400 mg hver 12. time/ivakaftor 250 mg hver 12. time etter et måltid, var gjennomsnittlig ( $\pm$  SD) AUC<sub>0-12h</sub> og C<sub>max</sub> ved "steady state" henholdsvis 198

(64,8) mikrog·time/ml og 25,0 (7,96) mikrog/ml for lumakaftor, og henholdsvis 3,66 (2,25) mikrog·time/ml og 0,602 (0,304) mikrog/ml for ivakaftor. Etter oral administrering av ivakaftor alene som 150 mg hver 12. time etter et måltid, var gjennomsnittlig ( $\pm$  SD)  $AUC_{0-12h}$  og  $C_{max}$  ved "steady state" henholdsvis 9,08 (3,20) mikrog·time/ml og 1,12 (0,319) mikrog/ml.

### Absorpsjon

Etter gjentatt oral dosering med lumakaftor økte lumakaftoreksponeringen vanligvis proporsjonalt med dosen i området 50 mg til 1000 mg hver 24. time. Lumakaftoreksponeringen økte ca. 2,0 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat sammenlignet med fastende tilstand. Median (spredning)  $t_{max}$  for lumakaftor er ca. 4,0 timer (2,0, 9,0) etter et måltid.

Etter gjentatt oral dosering med ivakaftor i kombinasjon med lumakaftor, økte ivakaftoreksponeringen vanligvis med dosen fra 150 mg hver 12. time til 250 mg hver 12. time. Eksponeringen av ivakaftor gitt i kombinasjon med lumakaftor økte ca. 3 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat hos friske forsøkspersoner. Lumakaftor/ivakaftor bør derfor gis sammen med fettholdig mat. Median (spredning)  $t_{max}$  er ca. 4,0 timer (2,0, 6,0) etter et måltid.

### Distribusjon

Lumakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin. Etter oral administrering av 400 mg hver 12 time etter et måltid hos pasienter med CF, ble vanlig tilsynelatende distribusjonsvolum for sentralt og perifert kompartment [variasjonskoeffisient i prosent (CV)] anslått til å være henholdsvis 23,5 liter (48,7 %) og 33,3 liter (30,5 %).

Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Etter oral administrering av ivakaftor 250 mg hver 12 time i kombinasjon med lumakaftor, ble vanlig tilsynelatende distribusjonsvolum for sentralt og perifert kompartment (CV) anslått til å være henholdsvis 95,0 liter (53,9 %) og 201 liter (26,6 %).

*In vitro*-studier indikerer at lumakaftor er et substrat for brystkreftresistensprotein (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP).

### Biotransformasjon

Lumakaftor blir ikke omfattende metabolisert hos mennesker, og mesteparten av lumakaftor utskilles uendret i fæces. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at lumakaftor hovedsakelig metaboliseres ved oksidasjon og glukuronidering.

Ivakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at ivakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. M1 og M6 er ivakaftors to hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel av ivakaftors potens og anses å være farmakologisk aktivt. M6 har mindre enn en femtiendedel av ivakaftors potens og anses ikke å være farmakologisk aktivt.

### Eliminasjon

Etter oral administrering av lumakaftor utskilles mesteparten av lumakaftor (51 %) uendret i fæces. Det var ubetydelig urinutskillelse av lumakaftor som uendret legemiddel. Tilsynelatende terminal halveringstid er ca. 26 timer. Vanlig tilsynelatende clearance, CL/F (CV), av lumakaftor ble anslått til å være 2,38 liter/time (29,4 %) for pasienter med CF.

Etter oral administrering av ivakaftor alene elimineres mesteparten av ivakaftor (87,8 %) i fæces etter metabolisering. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret legemiddel. Hos friske forsøkspersoner var halveringstiden til ivakaftor gitt sammen med lumakaftor ca. 9 timer. Vanlig CL/F (CV) for ivakaftor gitt i kombinasjon med lumakaftor ble anslått til å være 25,1 liter/time (40,5 %) for pasienter med CF.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt leverfunksjon*

Etter gjentatte doser med lumakaftor/ivakaftor i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) høyere eksponeringer ( $AUC_{0-12hr}$  ca. 50 % og  $C_{max}$  ca. 30 %) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Effekten av lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) på farmakokinetikken til lumakaftor gitt i kombinasjon med ivakaftor er ikke undersøkt, men økningen i eksponering forventes å være mindre enn 50 %.

Det er ikke utført studier med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med lumakaftor alene, var det minimal eliminering av lumakaftor og metabolitter i urin (kun 8,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin med 0,18 % som uendret modersubstans). I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med ivakaftor alene, var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). En populasjonsfarmakokinetisk analyse av clearance i forhold til kreatininclearance viser ingen tendens hos forsøkspersoner med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

### *Eldre*

Sikkerhet og effekt av lumakaftor/ivakaftor hos pasienter som er 65 år eller eldre har ikke blitt undersøkt.

### *Kjønn*

Effekten av kjønn på lumakaftors farmakokinetikk ble vurdert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske data fra kliniske studier med lumakaftor gitt i kombinasjon med ivakaftor. Resultater indikerer ingen klinisk relevant forskjell i farmakokinetiske parametere for lumakaftor eller ivakaftor mellom menn og kvinner. Kjønnbasert dosejustering er ikke nødvendig.

### *Pediatrisk populasjon*

Eksponeringen er lik hos voksne og den pediatriske populasjonen basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser som presentert i tabell 10 nedenfor:

**Tabell 10: Gjennomsnittlig (SD) lumakaftor- og ivakaftoreksponering etter aldersgruppe**

<b>Aldersgruppe</b>	<b>Dose</b>	<b>Gjennomsnittlig lumakaftor (SD) <math>AUC_{ss}</math> (mikrog/ml*time)</b>	<b>Gjennomsnittlig ivakaftor (SD) <math>AUC_{ss}</math> (mikrog/ml*time)</b>
Pasienter i alderen 2 til 5 år som veier mindre enn 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg dosepose hver 12. time	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pasienter i alderen 2 til 5 år som veier 14 kg eller mer	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg dosepose hver 12. time	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pasienter i alderen 6 til 11 år	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pasienter i alderen 12 til under 18 år	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg hver 12. time	241 (61,4)	3,90 (1,56)



### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Lumakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Spesifikke studier for å evaluere fototoksisk potensial hos lumakaftor har ikke blitt utført, men evaluering av tilgjengelige prekliniske og kliniske data indikerer ingen fototoksisk tendens.

#### Ivakaftor

I studier med gjentatt dosering ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over ( $> 25$ ,  $> 45$  og  $> 35$  ganger for henholdsvis mus, rotter og hunder) den maksimale humane eksponering av ivakaftor gitt som Orkambi, til at det indikerer liten klinisk relevans. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av gentoksisitet og karsinogenitet.

#### *Sikkerhetsfarmakologi*

Ivakaftor hadde en konsentrasjonsavhengig hemmende effekt på hERG (humant ether-à-go-go relatert gen) restspenning, med en  $IC_{15}$  på 5,5 mikrom, sammenlignet med  $C_{max}$  (1,5 mikrom) for ivakaftor ved den terapeutiske dosen av lumakaftor/ivakaftor. Det ble imidlertid ikke observert ivakaftorindusert QT-forlengelse i en telemetristudie med hunder med enkeltdoser inntil 60 mg/kg, eller ved EKG-målinger fra studier med gjentatt dosering av inntil 1 års varighet med dosenivået 60 mg/kg/døgn hos hunder ( $C_{max}$  etter 365 dager = 36,2 til 47,6 mikrom). Ivakaftor ga en doserelatert men forbigående økning i blodtrykksparemetere hos hunder ved orale enkeltdoser inntil 60 mg/kg (se pkt. 5.1).

#### *Drektighet og fertilitet*

Ivakaftor var ikke teratogent ved oral tilførsel hos drektige rotter og kaniner i organogenesestadiet av fosterutviklingen i doser som var henholdsvis ca. 7 ganger (eksponering av ivakaftor og metabolitter) og 46 ganger ivakaftoreksponeringen hos mennesker ved terapeutisk dose av lumakaftor/ivakaftor. Ved maternaltoksiske doser hos rotter ga ivakaftor redusert fostervekt, økt forekomst av variasjoner i cervikale ribben, hypoplastiske ribben og bølgeformede ribben samt sternumforandringer, inkludert fusjoner. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer på henholdsvis ca. 11 og 7 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter ekstrapolert fra dag 90-eksponeringer med 150 mg/kg/døgn i 6-måneders toksisitetstest ved gjentatt dosering og drektighetsdag 17-eksponeringer i pilotstudien av embryoføtal utvikling hos denne arten) når hunnene ble dosert før og under tidlig drektighet. Det ble ikke observert påvirkning av indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hanner eller hunner ved  $\leq 100$  mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 8 og 5 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter ekstrapolert fra dag 90-eksponeringer med 100 mg/kg/døgn i 6-måneders toksisitetstest ved gjentatt dosering og drektighetsdag 17-eksponeringer i studien av embryoføtal utvikling hos denne arten). Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

#### *Peri- og postnatal utvikling*

Ivakaftor medførte ikke utviklingsdefekter hos avkom av rotter dosert med 100 mg/kg/døgn oralt under drektighet, fødsel og avvenning (som gir eksponeringer på ca. 4 ganger de som oppnås med maksimal anbefalt human dose av ivakaftorkomponenten i Orkambi basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter). Doser over 100 mg/kg/døgn medførte overlevelses- og laktasjonsindekser som var henholdsvis 92 % og 98 % av kontrollverdiene, samt redusert kroppsvekt hos avkom.

#### *Juvenile dyr*

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert med ivakaftor 0,32 ganger maksimal anbefalt human dose basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter når det ble gitt

sammen med lumakaftor som Orkambi. Katarakter ble ikke observert i fostre fra rotter behandlet i organogenesestadiet av fosterutviklingen, hos rottevalper eksponert for en viss mengde via melkeinntak før avvenning, eller i toksisitetstester ved gjentatt dosering med ivakaftor. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

#### Lumakaftor og ivakaftor

Toksitetstester ved gjentatt dosering som omfattet samtidig administrering av lumakaftor og ivakaftor indikerer ingen spesiell fare for mennesker med hensyn til potensial for additiv og/eller synergistisk toksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpesoffer**

Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Krysskarmellosenatrium  
HyPROMelloseacetatsuksinat  
Povidon (K30)  
Natriumlaurylsulfat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Etter blanding er blandingen vist å være stabil i én time.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Orkambi granulat er pakket i en dosepose av folielaminat [biaksialt orientert polyetylen tereftalat/polyetylen/folie/polyetylen (BOPET/PE/folie/PE)].

Pakningsstørrelser på 56 (4 lommer med 14 doseposer per lomme) doseposer.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2015

Dato for siste fornyelse:

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irland

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<b>PASS – Studier av sikkerhet etter markedsføring</b> Søkeren skal gjennomføre en 5-årig langtids observasjonsstudie med lumakaftor/ivakaftor hos pasienter med cystisk fibrose, inkludert mikrobiologiske og kliniske endepunkter (f.eks. forverring) i henhold til en godkjent protokoll. Søkeren skal sende inn årlige analyser fra desember 2017 til 2020 og endelig klinisk studierapport (CSR) innen desember 2021.	Endelig CSR desember 2021
<b>PAES – Effekstudier etter markedsføring</b> Basert på en godkjent protokoll skal søkeren gjennomføre en studie av langtidseffekt for å sammenligne sykdomsprogresjon hos barn med CF som er homozygote for <i>F508del-CFTR</i> og i alderen 2 til 5 år ved oppstart av behandling med Orkambi, med sykdomsprogresjon i en samtidig matchet kohort av barn med CF som aldri har fått behandling med Orkambi, i tillegg til en langsiktig historisk kohort.	Interimanalyse desember 2022  Endelig rapport desember 2025

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 tabletter (4 pakninger á 28 tabletter).

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Orkambi 100/125 tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INNERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

<b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNINGER</b>
---

<b>1. LEGEMIDLETS NAVN</b>
----------------------------

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter  
lumacaftor/ivacaftor

<b>2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

<b>3. UTLØPSDATO</b>
----------------------

EXP

<b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b>
-----------------------------

Lot

<b>5. ANNET</b>
-----------------

Morgen

Kveld

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE - ENKELTPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/003 28 tabletter, filmdrasjerte

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Orkambi 200/125

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE - MULTIPAKNING - MED BLUEBOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 112 (4 pakninger á 28) tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/001 112 tabletter, filmdrasjerte (4 pakninger á 28 tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Orkambi 200/125

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INNERESKE TIL MULTIPAKNING**

**UTEN BLUEBOX**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 tabletter  
Del av multipakning, kan ikke selges enkeltvis.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b>
--

EU/1/15/1059/001 112 tabletter, filmdrasjerte

<b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b>
------------------------------

Lot

<b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b>
---

<b>15. BRUKSANVISNING</b>
---------------------------

<b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b>
--

<b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b>
---

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

<b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNINGER</b>
---

<b>1. LEGEMIDLETS NAVN</b>
----------------------------

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter  
lumacaftor/ivacaftor

<b>2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

<b>3. UTLØPSDATO</b>
----------------------

EXP

<b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b>
-----------------------------

Lot

<b>5. ANNET</b>
-----------------

Morgen

Kveld

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE TIL DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én dosepose med granulat inneholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

granulat

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Løft her for å åpne

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b>
--

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b>
--

EU/1/15/1059/006

<b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b>
------------------------------

Lot

<b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b>
---

<b>15. BRUKSANVISNING</b>
---------------------------

<b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b>
--

Orkambi 100/125 granulat

<b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b>
---

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### LOMME TIL DOSEPOSE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én dosepose med granulat inneholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat

14 doseposer

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

##### Bruksanvisning

- Vanlig dose: Ta **én dosepose** med ORKAMBI granulat **hver 12. time**.
- Bland hele innholdet i doseposen med 5 ml myk mat tilpasset alderen eller væske. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Innta alt. Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Morgen

Kveld

Bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat  
lumacaftor/ivacaftor

Inntas via munnen

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE TIL DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose  
lumacaftor/ivacaftor

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én dosepose med granulat inneholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

granulat

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Løft her for å åpne

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL</b>
--

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN</b>
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)</b>
--

EU/1/15/1059/007

<b>13. PRODUKSJONSNUMMER</b>
------------------------------

Lot

<b>14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING</b>
---

<b>15. BRUKSANVISNING</b>
---------------------------

<b>16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT</b>
--

Orkambi 150/188

<b>17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE</b>
---

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

PC  
SN  
NN

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### LOMME TIL DOSEPOSE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én dosepose med granulat inneholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat

14 doseposer

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

##### Bruksanvisning

- Vanlig dose: Ta **én dosepose** med ORKAMBI granulat **hver 12. time**.
- Bland hele innholdet i doseposen med 5 ml myk mat tilpasset alderen eller væske. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Innta alt. Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Inntas via munnen

Morgen

Kveld

Bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1059/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**DOSEPOSER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat  
lumacaftor/ivacaftor

Inntas via munnen

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte**  
**Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte**  
lumakaftor (lumacaftor)/ivakaftor (ivacaftor)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Orkambi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orkambi
3. Hvordan du bruker Orkambi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orkambi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva Orkambi er og hva det brukes mot

Orkambi inneholder to virkestoffer, lumakaftor og ivakaftor. Det er et legemiddel som brukes til langtidsbehandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter som er 6 år eller eldre med en spesifikk endring (kalt *F508del*-mutasjon) som påvirker genet for et protein som kalles CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). CFTR spiller en viktig rolle ved regulering av bevegelsen til slimet i lungene. Personer med mutasjonen vil produsere et unormalt CFTR-protein. Celler inneholder to kopier av *CFTR*-genet. Orkambi brukes hos pasienter hvor begge kopier er rammet av *F508del*-mutasjonen (homozygote).

Lumakaftor og ivakaftor virker sammen og bedrer funksjonen til det unormale CFTR-proteinet. Lumakaftor øker mengden av tilgjengelig CFTR, og ivakaftor bidrar til at det unormale proteinet fungerer mer normalt.

Orkambi kan gjøre deg lettere i pusten fordi det bedrer lungefunksjonen. Du kan også merke at du lettere går opp i vekt.

### 2. Hva du må vite før du bruker Orkambi

#### Bruk ikke Orkambi

- dersom du er allergisk overfor lumakaftor, ivakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

#### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Orkambi.



Orkambi skal ikke brukes av andre pasienter enn de som har **to kopier av F508del-mutasjonen i CFTR-genet** sitt.

Snakk med lege før du bruker Orkambi dersom du er blitt fortalt at du har **lever- eller nyresykdom**, da det er mulig at legen må justere dosen av Orkambi.

Unormale blodprøver av leverfunksjonen er vanlig sett hos noen personer som har fått Orkambi. Informer lege omgående dersom du får noen av disse symptomene som kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene
- Tap av appetitt
- Kvalme eller oppkast
- Mørk urin
- Forvirring

Legen skal ta noen blodprøver for å kontrollere leveren din før og mens du tar Orkambi, spesielt det første året.

Reaksjoner i luftveiene som **kortpustethet eller tetthet i brystet eller forsnevring av luftveiene** er sett hos pasienter som har begynt med Orkambi, særlig hos pasienter med dårlig lungefunksjon. Dersom du har dårlig lungefunksjon, er det mulig at legen vil følge deg tettere opp når du begynner med Orkambi.

**Blodtrykksøkning** er sett hos noen pasienter behandlet med Orkambi. Det er mulig at legen vil overvåke blodtrykket ditt under behandling med Orkambi.

**Forstyrrelser i øyets linse** (grå stær) som ikke påvirker synet er sett hos enkelte barn og ungdom behandlet med Orkambi eller ivakafator alene (et av innholdsstoffene i Orkambi). Legen kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling med Orkambi.

Orkambi er ikke anbefalt til pasienter som har gjennomgått en **organtransplantasjon**.

### **Barn under 6 år**

Orkambi tabletter skal ikke brukes av barn under 6 år. Andre former av dette legemidlet (granulat i dosepose) er bedre egnet til barn under 6 år. Snakk med lege eller apotek.

### **Andre legemidler og Orkambi**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk særlig med legen dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- Antibiotika (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) for eksempel: telitromycin, klaritromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erytromycin
- Legemidler mot kramper (brukes til behandling av epileptiske anfall) for eksempel: fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Benzodiazepiner (brukes til behandling av bl.a. angst eller søvnløshet, uro) for eksempel: midazolam, triazolam
- Legemidler mot sopp (brukes til behandling av soppinfeksjoner) for eksempel: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol

- Immundempende legemidler (brukes etter en organtransplantasjon) for eksempel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- Naturlegemidler, for eksempel: johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- Legemidler mot allergi og/eller astma, for eksempel: montelukast, feksofenadin
- Antidepressiva (brukes til behandling av depresjon) for eksempel: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Betennelsesdempende legemidler (brukes til behandling av betennelser) for eksempel: ibuprofen
- H2-blokkere (brukes til å redusere magesyre) for eksempel: ranitidin
- Hjerterglykosider (brukes til behandling av lett til moderat hjertesvikt og en hjerterytmeforstyrrelse som kalles atrieflimmer) for eksempel: digoksin
- Antikoagulantia (brukes til å forebygge at blodpropp dannes eller blir større i blod og blodårer) for eksempel: warfarin, dabigatran
- Prevensjonsmidler (brukes til å hindre graviditet):  
prevensjonsmidler som inntas via munnen, injiseres, implanteres eller brukes som plastre på huden, som kan inneholde etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener. Ved samtidig bruk av Orkambi, kan disse ikke anses som sikre prevensjonsmidler.
- Kortikosteroider (brukes til behandling av betennelser): metylprednisolon, prednison
- Protonpumpehemmere (brukes til behandling av sure oppstøt og magesår): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Blodsukkersenkende legemidler som inntas via munnen (brukes til behandling av type 2 diabetes): repaglinid

Det har vært rapporter om falske positive urinprøver for tetrahydrocannabinol (THC - en virksom komponent i cannabis) hos pasienter som får Orkambi. Legen kan be om at en annen test blir utført for å bekrefte resultatene.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det kan være bedre å unngå å bruke Orkambi under graviditet, hvis mulig, og legen hjelper deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet.

Det er ukjent om lumakaftor eller ivakaftor blir skilt ut i morsmelk. Snakk med lege før du tar Orkambi dersom du planlegger å amme. Legen vil enten anbefale at du slutter å amme eller at behandlingen med lumakaftor/ivakaftor skal avsluttes. Legen vil ta hensyn til fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Svimmelhet er rapportert hos pasienter som har fått ivakaftor**, et innholdsstoff i Orkambi, og dette kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Dersom du blir svimmel, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner før symptomene forsvinner.

**Dersom et barn blir svimmel mens det tar Orkambi**, anbefales det at barnet ikke sykler eller gjør andre ting som krever full oppmerksomhet, før symptomene forsvinner.

### **Orkambi inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Orkambi**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

### **Anbefalt dose**

Den anbefalte dosen for pasienter som er 6 år eller eldre er to tabletter om morgenen og to tabletter om kvelden (med 12 timers mellomrom). Det blir totalt fire tabletter pr. dag som skal tas med fettholdig mat.

Det finnes forskjellige styrker av Orkambi-tabletter til forskjellige aldersgrupper. Sjekk at du har fått riktig tablett (nedenfor).

<b>Alder</b>	<b>Tabletter</b>	<b>Dose</b>
<b>6 til 11 år</b>	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletter om morgenen 2 tabletter om kvelden
<b>12 år eller eldre</b>	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletter om morgenen 2 tabletter om kvelden

Du kan begynne å ta Orkambi hvilken som helst dag i uken.

**Dersom du har moderate eller alvorlige problemer med leverfunksjonen**, er det mulig at legen må redusere dosen av Orkambi, fordi leveren ikke fjerner Orkambi så raskt som hos personer som har normal leverfunksjon.

- **Moderate leverproblemer:** dosen kan bli redusert til to tabletter om morgenen og én tablett om kvelden
- **Alvorlige leverproblemer:** dosen kan bli redusert til én tablett om morgenen og én tablett om kvelden

### **Bruksmåte**

Orkambi skal inntas gjennom munnen (oral bruk). Svelg tablettene hele. Ikke tygg, knus eller løs opp tablettene.

**Inntak av Orkambi sammen med fettholdig mat** er viktig for å få riktig nivå av legemidlet i kroppen. Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas rett før eller rett etter inntak av Orkambi. Måltider og mellommåltider anbefalt i CF-retningslinjer eller måltider anbefalt i standard ernæringsretningslinjer inneholder riktig fettmengde. Eksempler på måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Eksempler på annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk
- kjøtt, fet fisk
- avokado, humus, soyabaserte produkter (tofu)
- fettholdige energibarar eller -drikker

**Dersom du tar for mye av Orkambi**

Snakk med lege eller apotek. Ta med deg medisinen din og dette pakningsvedlegget hvis mulig. Du kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor.

**Dersom du har glemt å ta Orkambi**

Ta den glemte dosen sammen med fettholdig mat dersom det har gått mindre enn 6 timer fra tidspunktet du glemte å ta dosen. Vent ellers til neste planlagte dose slik du vanligvis ville gjort. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for de glemte tablettene.

**Dersom du avbryter behandling med Orkambi**

Du skal fortsette å ta legemidlet slik legen din har fortalt deg selv om du føler deg frisk.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene rapportert med Orkambi og ivakaftor alene (ett av virkestoffene i Orkambi) er listet opp nedenfor og kan oppstå ved bruk av Orkambi.

**Alvorlige bivirkninger** av Orkambi omfatter økte nivåer av leverenzymmer i blodet, leverskade og forverring av underliggende alvorlig leversykdom. Forverringen av leverfunksjonen kan være dødelig. Disse alvorlige bivirkningene er mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer).

**Snakk med lege umiddelbart** dersom du får noen av følgende symptomer:

- smerter eller ubehag i øvre, høyre del av magen
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- forvirring
- mørk urin

**Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hoste med oppspytt
- tett nese
- kortpustethet
- hodepine
- magesmerter
- diaré
- økt spyttproduksjon
- kvalme
- forkjølelse\*
- svimmelhet\*
- endringer i bakterietyper i slim\*

**Vanlige** (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- tetthet i brystet
- forsnevring av luftveiene
- tette bihuler\*
- tett eller rennende nese
- forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon)
- sår hals
- rødhet i svelget\*
- utslett

- luft i magen
- oppkast
- økning av et enzym i blodet (kreatinkinase)
- høyt nivå av leverenzymmer, som vises i blodprøver
- uregelmessig menstruasjon eller smerter ved menstruasjon
- øresmerter, ubehag i øret\*
- øresus\*
- rødhet i øret\*
- forstyrrelse i det indre øret (svimmelhet eller følelse av å svive rundt)\*
- kuler i brystet\*

**Mindre vanlige** (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- unormal menstruasjon, inkludert fravær av eller sjelden menstruasjon, eller hyppigere eller kraftigere menstruasjonsblødning
- blodtrykksøkning
- øretetthet\*
- brystbetennelse\*
- brystforstørrelse hos menn\*
- forandringer eller smerter i brystvortene\*

\*Bivirkninger sett med ivakaftor alene.

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn**

Bivirkninger som kan forekomme hos barn, er de samme som de som kan forekomme hos voksne og ungdom. Økte nivåer av leverenzymmer i blodet er imidlertid sett hyppigere hos yngre barn enn hos voksne.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Orkambi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken/blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Orkambi**

Virkestoffer er lumakaftor og ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte:

En filmdrasjert tablett inneholder 100 mg lumakaftor og 125 mg ivakaftor.

#### Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte:

En filmdrasjert tablett inneholder 200 mg lumakaftor og 125 mg ivakaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte og Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte:

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose; krySSkarmellosenatrium; hypromelloseacetatsuksinat; povidon (K30); natriumlaurylsulfat; og magnesiumstearat (se avsnitt 2 "Orkambi inneholder natrium").
- Tablettdrasjering: polyvinylalkohol; titandioksid (E171); makrogol 3350; talkum; karmin (E120); briljantblå FCF aluminiumslakk (E133); og indigokarmin aluminiumslakk (E132).
- Trykkfarge: skjellakk; svart jernoksid (E172); propylenglykol; og ammoniumhydroksid.

#### **Hvordan Orkambi ser ut og innholdet i pakningen**

##### Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte (tabletter) er rosa, ovale tabletter (størrelse 14 × 7,6 × 4,9 mm) som har "1V125" i svart trykk på den ene siden.

Orkambi 100 mg/125 mg er tilgjengelig i pakninger inneholdende 112 filmdrasjerte tabletter (4 pakninger á 28 filmdrasjerte tabletter).

##### Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter, filmdrasjerte (tabletter) er rosa, ovale tabletter (størrelse 14 × 8,4 × 6,8 mm) som har "2V125" i svart trykk på den ene siden.

Orkambi 200 mg/125 mg er tilgjengelig i pakninger inneholdende 28 filmdrasjerte tabletter og i flerpakning inneholdende 112 filmdrasjerte tabletter (4 pakninger á 28 filmdrasjerte tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland  
+353 (0)1 761 7299

#### **Tilvirker**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irland

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Storbritannia

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til

[www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose**

**Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose**

lumakaftor (lumacaftor)/ivakaftor (ivacaftor)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning hos barnet ditt. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet.**

**Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Orkambi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Orkambi
3. Hvordan du gir Orkambi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orkambi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Orkambi er og hva det brukes mot

Orkambi inneholder to virkestoffer, lumakaftor og ivakaftor. Det er et legemiddel som brukes til langtidsbehandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter som er 2 år eller eldre med en spesifikk endring (kalt *F508del*-mutasjon) som påvirker genet for et protein som kalles CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). CFTR spiller en viktig rolle ved regulering av bevegelsen til slimet i lungene. Personer med mutasjonen vil produsere et unormalt CFTR-protein. Celler inneholder to kopier av *CFTR*-genet. Orkambi brukes hos pasienter hvor begge kopier er rammet av *F508del*-mutasjonen (homozygote).

Lumakaftor og ivakaftor virker sammen og bedrer funksjonen til det unormale CFTR-proteinet. Lumakaftor øker mengden av tilgjengelig CFTR, og ivakaftor bidrar til at det unormale proteinet fungerer mer normalt.

#### 2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Orkambi

##### Bruk ikke Orkambi

- dersom barnet ditt er allergisk overfor lumakaftor, ivakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege eller apotek før du gir Orkambi.

Orkambi skal ikke brukes av andre pasienter enn de som har **to kopier av *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet** sitt.



Snakk med barnets lege før du gir Orkambi dersom du er blitt fortalt at barnet ditt har **lever- eller nyresykdom**, da det er mulig at legen må justere dosen av Orkambi.

Unormale blodprøver av leverfunksjonen er vanlig sett hos noen personer som har fått Orkambi. Informer barnets lege omgående dersom barnet ditt får noen av disse symptomene som kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- Gulfarging av huden eller det hvite i øynene
- Tap av appetitt
- Kvalme eller oppkast
- Mørk urin
- Forvirring

Barnets lege skal ta noen blodprøver for å kontrollere barnets lever før og mens han/hun tar Orkambi, spesielt det første året.

Reaksjoner i luftveiene som **kortpustethet eller tetthet i brystet eller forsnevring av luftveiene** er sett hos pasienter som har begynt med Orkambi, særlig hos pasienter med dårlig lungefunksjon. Dersom barnet ditt har dårlig lungefunksjon, er det mulig at barnets lege vil følge barnet ditt tettere opp når han/hun begynner med Orkambi.

**Blodtrykksøkning** er sett hos noen pasienter behandlet med Orkambi. Det er mulig at legen vil overvåke barnets blodtrykk under behandling med Orkambi.

**Forstyrrelser i øyets linse** (grå stær) som ikke påvirker synet er sett hos enkelte barn og ungdom behandlet med Orkambi eller ivakaftor alene (et av innholdsstoffene i Orkambi). Barnets lege kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling med Orkambi.

Orkambi er ikke anbefalt til pasienter som har gjennomgått en **organtransplantasjon**.

### **Barn under 2 år**

Det er ikke kjent om Orkambi er sikkert og effektivt hos barn under 2 år. Derfor skal Orkambi ikke brukes av barn under 2 år.

### **Andre legemidler og Orkambi**

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk særlig med legen dersom barnet ditt bruker noen av følgende legemidler:

- Antibiotika (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner) for eksempel: telitromycin, klaritromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erytromycin
- Legemidler mot kramper (brukes til behandling av epileptiske anfall) for eksempel: fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Benzodiazepiner (brukes til behandling av bl.a. angst eller søvnløshet, uro) for eksempel: midazolam, triazolam
- Legemidler mot sopp (brukes til behandling av soppinfeksjoner) for eksempel: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- Immundepende legemidler (brukes etter en organtransplantasjon) for eksempel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus

- Naturlegemidler, for eksempel:  
johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- Legemidler mot allergi og/eller astma, for eksempel:  
montelukast, feksofenadin
- Antidepressiva (brukes til behandling av depresjon) for eksempel:  
citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Betennelsesdempende legemidler (brukes til behandling av betennelser) for eksempel:  
ibuprofen
- H2-blokkere (brukes til å redusere magesyre) for eksempel:  
ranitidin
- Hjerteglykosider (brukes til behandling av lett til moderat hjertesvikt og en  
hjerterytmeforstyrrelse som kalles atrieflimmer) for eksempel:  
digoksin
- Antikoagulantia (brukes til å forebygge at blodpropp dannes eller blir større i blod og blodårer)  
for eksempel:  
warfarin, dabigatran
- Prevensjonsmidler (brukes til å hindre graviditet):  
prevensjonsmidler som inntas via munnen, injiseres, implanteres eller brukes som plastre på  
 huden, som kan inneholde etinyløstradiol, noretisteron og andre progestogener. Ved samtidig  
 bruk av Orkambi, kan disse ikke anses som sikre prevensjonsmidler.
- Kortikosteroider (brukes til behandling av betennelser):  
metylprednisolon, prednison
- Protonpumpehemmere (brukes til behandling av sure oppstøt og magesår):  
omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Blodsukkersenkende legemidler som inntas via munnen (brukes til behandling av type 2  
diabetes):  
repaglinid

Det har vært rapporter om falske positive urinprøver for tetrahydrocannabinol (THC - en virksom komponent i cannabis) hos pasienter som får Orkambi. Barnets lege kan be om at en annen test blir utført for å bekrefte resultatene.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

**Svimmelhet er rapportert hos pasienter som har fått ivakaftor**, et innholdsstoff i Orkambi, og dette kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

**Dersom et barn blir svimmel mens det tar Orkambi**, anbefales det at barnet ikke sykler eller gjør andre ting som krever full oppmerksomhet, før symptomene forsvinner.

#### **Orkambi inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

### 3. Hvordan du gir Orkambi

Gi alltid barnet ditt dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Barnets lege vil bestemme riktig dose for barnet ditt. Barnet må fortsette å bruke alle andre legemidler med mindre legen sier at han/hun skal slutte å bruke noen av dem.

#### Anbefalt dose

Den anbefalte dosen for pasienter som er 2 år eller eldre er angitt i tabellen nedenfor. Orkambi skal tas om morgenen og om kvelden (med 12 timers mellomrom) sammen med fettholdig mat.

Det finnes forskjellige styrker av Orkambi avhengig av barnets alder og vekt. Sjekk at barnet ditt har fått riktig dose (nedenfor).

Alder, vekt	Produkt	Dose
2 til 5 år som veier mindre enn 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose	Én dosepose om morgenen Én dosepose om kvelden
2 til 5 år som veier 14 kg eller mer	Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose	Én dosepose om morgenen Én dosepose om kvelden

**Dersom barnet ditt har moderate eller alvorlige problemer med leverfunksjonen**, er det mulig at barnets lege må redusere dosen av Orkambi, fordi barnets lever ikke fjerner Orkambi så raskt som hos barn som har normal leverfunksjon.

- **Moderate leverproblemer:** dosen kan bli redusert annenhver dag: to doseposer den ene dagen (morgen og kveld), én dosepose neste dag (kun morgen).
- **Alvorlige leverproblemer:** dosen kan bli redusert til én dosepose daglig, eller sjeldnere.

#### Bruksmåte

Orkambi skal inntas gjennom munnen (oral bruk).

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Du kan begynne å gi barnet ditt Orkambi hvilken som helst dag i uken.

Slik gir du Orkambi granulat til barnet ditt

- Hold doseposen med granulat med klippestreken opp.
- Rist doseposen forsiktig til innholdet legger seg.
- Riv eller klipp opp doseposen langs klippestreken.
- Bland hele innholdet i doseposen med én teskje (5 ml) myk mat tilpasset alderen eller væske. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Noen eksempler på alderstilpasset myk mat og væske er fruktpuré, smakstilsatt yoghurt og melk eller juice.
- Gi legemidlet til barnet ditt umiddelbart etter at det er blandet. Dersom dette ikke er mulig, gir du det innen én time etter blanding. Sørg for at blandingen inntas i sin helhet og umiddelbart.
- Fettholdig mat bør gis til barnet ditt like før eller like etter dosering (noen eksempler gis nedenfor).

**Inntak av Orkambi sammen med fettholdig mat** er viktig for å få riktig nivå av legemidlet i kroppen. Måltider og mellommåltider anbefalt i CF-retningslinjer eller måltider anbefalt i standard ernæringsretningslinjer inneholder riktig fettmengde. Eksempler på måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Eksempler på annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk
- kjøtt, fet fisk
- avokado, humus, soyabaserte produkter (tofu)
- fettholdige energibarer eller -drikker

**Dersom barnet ditt tar for mye av Orkambi**

Snakk med barnets lege eller apotek. Ta med deg legemidlet til barnet og dette pakningsvedlegget hvis mulig. Barnet ditt kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor.

**Dersom du har glemt å gi barnet ditt Orkambi**

Gi den glemte dosen sammen med fettholdig mat dersom det har gått mindre enn 6 timer fra tidspunktet du glemte å gi barnet dosen. Vent ellers til barnets neste planlagte dose slik du vanligvis ville gjort. Du skal ikke gi barnet ditt dobbel dose som erstatning for den glemte dosen.

**Dersom du avbryter barnets behandling med Orkambi**

Gi Orkambi til barnet ditt så lenge som barnets lege anbefaler. Ikke avbryt behandlingen med mindre barnets lege anbefaler at du gjør det. Du skal fortsette å gi legemidlet slik legen har fortalt deg selv om barnet ditt føler seg friskt.

Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene rapportert med Orkambi og ivakaftor alene (ett av virkestoffene i Orkambi) er listet opp nedenfor og kan oppstå ved bruk av Orkambi.

**Alvorlige bivirkninger** av Orkambi omfatter økte nivåer av leverenzymmer i blodet, leverskade og forverring av underliggende alvorlig leversykdom. Forverringen av leverfunksjonen kan være dødelig. Disse alvorlige bivirkningene er mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer).

**Snakk med barnets lege umiddelbart** dersom han/hun får noen av disse:

- smerter eller ubehag i øvre, høyre del av magen
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- forvirring
- mørk urin

**Andre bivirkninger**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- hoste med oppspytt
- tett nese
- kortpustethet
- hodepine
- magesmerter
- diaré
- økt spyttproduksjon
- kvalme
- forkjølelse\*
- svimmelhet\*
- endringer i bakterietyper i slim\*

**Vanlige** (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- tetthet i brystet
- forsnevring av luftveiene
- tette bihuler\*
- tett eller rennende nese
- forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon)

- sår hals
- rødhet i svelget\*
- utslett
- luft i magen
- oppkast
- økning av et enzym i blodet (kreatinkinase)
- høyt nivå av leverenzymmer, som vises i blodprøver
- uregelmessig menstruasjon eller smerter ved menstruasjon
- øresmerter, ubehag i øret\*
- øresus\*
- rødhet i øret\*
- forstyrrelse i det indre øret (svimmelhet eller følelse av å svive rundt)\*
- kuler i brystet\*

**Mindre vanlige** (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- unormal menstruasjon, inkludert fravær av eller sjelden menstruasjon, eller hyppigere eller kraftigere menstruasjonsblødning
- blodtrykksøkning
- øretetthet\*
- brystbetennelse\*
- brystforstørrelse hos menn\*
- forandringer eller smerter i brystvortene\*

\*Bivirkninger sett med ivakaftor alene.

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn**

Bivirkninger som kan forekomme hos barn, er de samme som de som kan forekomme hos voksne og ungdom. Økte nivåer av leverenzymmer i blodet er imidlertid sett hyppigere hos yngre barn enn hos voksne.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Orkambi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken/doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på barnets apotek hvordan du skal kaste legemidler som barnet ditt ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Orkambi**

Virkestoffer er lumakaftor og ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose:

En dosepose inneholder 100 mg lumakaftor og 125 mg ivakaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose:

En dosepose inneholder 150 mg lumakaftor og 188 mg ivakaftor.

Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose; krysskarmellosenatrium; hypromelloseacetatsuksinat; povidon (K30); og natriumlaurylsulfat (se avsnitt 2 "Orkambi inneholder natrium").

### **Hvordan Orkambi ser ut og innholdet i pakningen**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dosepose er et hvitt til offwhite granulat.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dosepose er et hvitt til offwhite granulat.

Granulatet leveres i doseposer.

- Pakningsstørrelse på 56 doseposer (inneholder 4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme)

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irland

+353 (0)1 761 7299

### **Tilvirker**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irland

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Storbritannia

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

#### **Vedlegg IV**

#### **Grunnlag for én ytterligere fornyelse**

## Grunnlag for én ytterligere fornyelse

Basert på data som har blitt tilgjengelige etter at første markedsføringstillatelse ble gitt, anser CHMP at nytte-/risikoforholdet for Orkambi fortsatt er positivt, men at sikkerhetsprofilen bør overvåkes nøye av følgende årsaker:

- Det pågår en PASS for Orkambi som har til hensikt å evaluere langtidssikkerhet av behandling med lumakaftor/ivakaftor (LUM/IVA) hos pasienter med cystisk fibrose (CF). Gitt at denne studien kategoriseres som kategori 1 og resultatene anses å være avgjørende for nytte-/risikoforholdet, anses det relevant med en andre fornyelse av markedsføringstillatelsen.
- Begrenset eksponering og data etter markedsføring er tilgjengelig for de nylige godkjenningene for pediatriske pasienter (6-12 år og 2-5 år).
- En PAES-studie er planlagt for å sammenligne sykdomsprogresjon hos barn med CF som er homozygote for F508del-CFTR og i alderen 2 til 5 år ved oppstart av behandling med Orkambi, med sykdomsprogresjon i en samtidig matchet kohort av barn med CF som aldri har fått behandling med Orkambi, i tillegg til en langsiktig historisk kohort. Denne studien forventes å verifisere betydningen av behandling med Orkambi for kliniske resultater (inkludert langtidssikkerhet) og sykdomsprogresjon samt bekrefte gjeldende antagelser om effekt og sikkerhet.

Basert på den begrensede sikkerhetsprofilen til Orkambi, har CHMP derfor konkludert med at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn én ytterligere søknad om fornyelse innen 5 år.