

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Rosa, ovala tabletter (mått 14 × 7,6 × 4,9 mm) präglade med ”1V125” i svart bläck på ena sidan.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Rosa, ovala tabletter (mått 14 × 8,4 × 6,8 mm) präglade med ”2V125” i svart bläck på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orkambi tabletter är indicerade för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 6 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Orkambi bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av *F508del*-mutationen i båda allelerna av *CFTR*-genen.

Dosering

För rekommendationer om standarddosering, se tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dos av Orkambi hos patienter från 6 år och äldre

Ålder	Dos av Orkambi	Total daglig dos
6 till 11 år	Två lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme	lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 500 mg
12 år och äldre	Två lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg tabletter var 12:e timme	lumakaftor 800 mg/ ivakaftor 500 mg

Patienterna kan börja ta Orkambi på vilken veckodag som helst. Orkambi ska tas i samband med mat som innehåller fett. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska intas strax före eller efter doseringen (se avsnitt 5.2).

Glömd dos

Om det har gått mindre än 6 timmar sedan den glömda dosen ska den schemalagda dosen Orkambi tas i samband med mat som innehåller fett. Om det har gått mer än 6 timmar ska patienten anvisas att vänta till nästa schemalagda dos. Patienten ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Ingen dosjustering behövs när CYP3A-hämmare sätts in hos patienter som tar Orkambi. När Orkambi sätts in hos patienter som tar starka CYP3A-hämmare ska dosen emellertid sänkas till en tablett dagligen (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 6 till 11 år; lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 12 år och äldre) under första veckan i behandlingen för att möjliggöra induktionseffekten vid steady state för lumakaftor. Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen.

Om Orkambi avbryts under mer än en vecka och därefter återinsätts medan starka CYP3A-hämmare tas, ska Orkambidosen sänkas till en tablett dagligen (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 6 till 11 år; lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 12 år och äldre) under första behandlingsveckan vid återinsättande. Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen (se avsnitt 4.5).

Speciella populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Orkambi för patienter som är 65 år och äldre har inte utvärderats.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid användning av Orkambi till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min.) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas en reducerad dos.

Det finns ingen erfarenhet av att använda Orkambi till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), men exponeringen förväntas vara högre än hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Därför bör Orkambi användas med försiktighet med en reducerad dos efter det att man vägt riskerna mot fördelarna (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

För dosjusteringar för patienter med nedsatt leverfunktion, se tabell 2.

Tabell 2: Rekommendationer om dosjusteringar för patienter med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion	Dosjustering	Total daglig dos
Lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A)	Ingen dosjustering	<i>För patienter 6 till 11 år</i> 400 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor <i>För patienter 12 år och äldre</i> 800 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor
Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B)	<i>För patienter 6 till 11 år</i> 2 tabletter à 100 mg/125 mg på morgonen + 1 tablett à 100 mg/125 mg på kvällen (12 timmar senare) <i>För patienter 12 år och äldre</i> 2 tabletter à 200 mg/125 mg på morgonen + 1 tablett à 200 mg/125 mg på kvällen (12 timmar senare)	<i>För patienter 6 till 11 år</i> 300 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor <i>För patienter 12 år och äldre</i> 600 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor
Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C)	<i>För patienter 6 till 11 år</i> 1 tablett à 100 mg/125 mg på morgonen + 1 tablett à 100 mg/125 mg på kvällen (12 timmar senare) eller en lägre daglig dos <i>För patienter 12 år och äldre</i> 1 tablett à 200 mg/125 mg på morgonen + 1 tablett à 200 mg/125 mg på kvällen (12 timmar senare) eller en lägre daglig dos	<i>För patienter 6 till 11 år</i> 200 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor eller en lägre daglig dos <i>För patienter 12 år och äldre</i> 400 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor eller en lägre daglig dos

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Orkambi för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tabletterna hela. Patienterna ska inte tugga, dela eller lösa upp tabletterna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med CF som är heterozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen

Lumakaftor/ivakaftor har inte effekt för patienter med CF som har *F508del*-mutationen i en allel plus en andra allel med en mutation som förutspås leda till utebliven CFTR-produktion eller som inte svarar på ivakaftor *in vitro* (se avsnitt 5.1).

Patienter med CF som har en klass III-defekt (block in gating) i *CFTR*-genen

Lumakaftor/ivakaftor har inte studerats på patienter med CF som har en klass III-defekt (block in gating) i en allel i *CFTR*-genen, med eller utan *F508del*-mutationen i den andra allelen. Eftersom exponeringen för ivakaftor reduceras mycket kraftigt vid dosering i kombination med lumakaftor ska lumakaftor/ivakaftor inte användas till dessa patienter.

Respiratoriska händelser

Respiratoriska händelser (t.ex. obehag i bröstet, dyspné och onormal andning) var vanligare under inledningen av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Allvarliga respiratoriska händelser sågs oftare hos patienter med procent förväntat FEV₁ (ppFEV₁) <40 och kan leda till behandlingsavbrott. Den kliniska erfarenheten av patienter med ppFEV₁ <40 är begränsad och ytterligare övervakning av dessa patienter rekommenderas under behandlingens inledningskede (se avsnitt 4.8). En kortvarig minskning i FEV₁ har även observerats hos vissa patienter efter insättande av lumakaftor/ivakaftor. Det finns ingen erfarenhet av att inleda behandling med lumakaftor/ivakaftor hos patienter med lungexacerbation och att sätta in behandling hos patienter med en lungexacerbation är inte tillrådligt.

Effekt på blodtryck

Förhöjt blodtryck har observerats hos vissa patienter som behandlats med lumakaftor/ivakaftor. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet hos alla patienter under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Patienter med avancerad leversjukdom

Onormal leverfunktion, inklusive avancerad leversjukdom, kan föreligga hos patienter med CF. Försämring av leverfunktionen hos patienter med avancerad leversjukdom har rapporterats. Dekompenserad leverfunktion, inklusive leversvikt med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med CF med befintlig cirros med portal hypertoni som får lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor bör användas med försiktighet till patienter med avancerad leversjukdom och endast om nyttan förväntas uppväga riskerna. Om lumakaftor/ivakaftor används till dessa patienter bör de övervakas noga efter att behandlingen inletts och dosen bör reduceras (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Hepatobiliära händelser

Förhöjda transaminaser har rapporterats som vanliga hos patienter med CF som får lumakaftor/ivakaftor. I vissa fall har dessa förhöjningar varit förknippade med samtidiga förhöjningar av totalt serumbilirubin. Transaminasförhöjningar observerades oftare hos pediatrika patienter än hos vuxna patienter (se avsnitt 4.8).

Eftersom ett samband med leverskada inte går att utesluta rekommenderas leverfunktionstester (ALAT, ASAT och bilirubin) innan behandling inleds med lumakaftor/ivakaftor, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För patienter med anamnes på förhöjning av ALAT, ASAT eller bilirubin bör tätare övervakning övervägas.

Vid betydande förhöjningar av ALAT eller ASAT, med eller utan förhöjt bilirubin (antingen ALAT eller ASAT >5 x övre normalgränsen [ULN] eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN och/eller klinisk gulsot) bör behandlingen med lumakaftor/ivakaftor avbrytas och värdena följas noga med laborietester tills de har återgått till det normala. En fullständig utredning av möjliga orsaker ska genomföras och patienterna följas upp noggrant avseende det kliniska förloppet. När transaminasvärdena är normala igen ska nyttan och riskerna med att återuppta doseringen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Interaktioner med läkemedel

CYP3A-substrat

Lumakaftor är en stark inducerare av CYP3A. Samadministrering med känsliga CYP3A-substrat eller CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt index rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hormonella preventivmedel, inklusive orala, injicerbara, transdermala och implanterbara, är inte tillförlitliga vid samadministrering med Orkambi (se avsnitt 4.5).

Starka CYP3A-inducerare

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Därför rekommenderas inte samadministrering med starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin och johannesört [*Hypericum perforatum*]) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid användning av lumakaftor/ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Grå starr

Fall av icke-medfödd grumling i ögats lins utan synpåverkan har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med lumakaftor/ivakaftor och ivakaftor som monoterapi. Även om andra riskfaktorer förelåg i vissa fall (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) går det inte att utesluta att ivakaftor kan tillskrivas en viss risk (se avsnitt 5.3). Oftalmologisk undersökning rekommenderas för pediatrika patienter vid behandlingsstart med lumakaftor/ivakaftor och som uppföljningskontroll.

Patienter efter organtransplantation

Lumakaftor/ivakaftor har inte undersökts hos patienter med CF som har genomgått organtransplantation. Därför rekommenderas inte användning till transplanterade patienter. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med immunsuppressiva medel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på exponering och indicerade doser anses interaktionsprofilen vara densamma för alla styrkor och läkemedelsformer.

Lumakaftor är en stark CYP3A-inducerare och ivakaftor är en svag CYP3A-hämmare när de ges som monoterapi. Det finns potential för att andra läkemedel påverkar lumakaftor/ivakaftor när de administreras samtidigt, och även för att lumakaftor/ivakaftor påverkar andra läkemedel.

Andra läkemedels potential att påverka lumakaftor/ivakaftor

CYP3A-hämmare

Samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med itraconazol, en stark CYP3A-hämmare, påverkade inte exponeringen för lumakaftor men ökade exponeringen för ivakaftor 4,3 gånger. På grund av lumakaftors inducerande verkan på CYP3A vid steady state förväntas nettoexponeringen för ivakaftor vid samadministrering med en CYP3A-hämmare inte överstiga den vid frånvaro av lumakaftor vid en dos på 150 mg var tolfte timme, den godkända dosen vid monoterapi med ivakaftor.

Ingen dosjustering krävs när behandling med CYP3A-hämmare inleds på patienter som tar lumakaftor/ivakaftor. När behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds på patienter som tar starka CYP3A-hämmare ska dosen dock justeras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning tillsammans med medelstarka eller svaga CYP3A-hämmare.

CYP3A-inducerare

Samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, hade minimal inverkan på exponeringen för lumakaftor men minskade exponeringen för ivakaftor (AUC) med 57 %. Därför rekommenderas inte samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med starka CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning tillsammans med medelstarka eller svaga CYP3A-hämmare.

Lumakaftors/ivakaftors potential att påverka andra läkemedel

CYP3A-substrat

Lumakaftor är en stark CYP3A-inducerare. Ivakaftor som ges som monoterapi är en svag CYP3A-hämmare. Nettoeffekten av behandling med lumakaftor/ivakaftor förväntas vara en kraftig CYP3A-inducering. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor och CYP3A-substrat minska exponeringen för dessa substrat (se avsnitt 4.4).

P-gp-substrat

In vitro-studier tyder på att lumakaftor har potential att både hämma och inducera P-gp. Dessutom visade en klinisk studie med ivakaftor som monoterapi att ivakaftor är en svag P-gp-hämmare. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor och P-gp-substrat (t.ex. digoxin) förändra exponeringen för dessa substrat.

CYP2B6- och CYP2C-substrat

Interaktion med CYP2B6- och CYP2C-substrat har inte undersökts *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att lumakaftor har potential att inducera CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, men även hämning av CYP2C8 och CYP2C9 har observerats *in vitro*. Dessutom tyder *in vitro*-studier på att ivakaftor kan hämma CYP2C9. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor förändra (dvs. antingen öka eller minska) exponeringen för CYP2C8- och CYP2C9-substrat, minska exponeringen för CYP2C19-substrat och väsentligt minska exponeringen för CYP2B6-substrat.

Lumakaftors/ivakaftors potential att interagera med transportörer

Experiment *in vitro* visar att lumakaftor är ett substrat för BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Samtidig administrering av Orkambi och läkemedel som hämmar BCRP kan öka koncentrationen av lumakaftor i plasma. Lumakaftor hämmar de organiska anjoniska transportörerna (OAT) 1 och 3. Lumakaftor och ivakaftor är BCRP-hämmare. Samtidig administrering av Orkambi och läkemedel som är substrat för OAT1/3 och BCRP-transport kan öka plasmakoncentrationerna av sådana läkemedel. Lumakaftor och ivakaftor är inte hämmare av OATP1B1, OATP1B3 och organiska katjontransportörer (OCT) 1 och 2. Ivakaftor är inte en hämmare av OAT1 och OAT3.

Fastställda och andra potentiellt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner

Tabell 3 visar den fastställda eller predicerade effekten av lumakaftor/ivakaftor på andra läkemedel och effekten av andra läkemedel på lumakaftor/ivakaftor. Den information som rapporteras i tabell 3 kommer huvudsakligen från *in vitro*-studier. De rekommendationer som ges under "Klinisk kommentar" i tabell 3 bygger på läkemedelsinteraktionsstudier, klinisk relevans eller interaktioner som prediceras på grund av elimineringsvägarna. De läkemedelsinteraktioner som har störst klinisk relevans listas först.

Tabell 3: Fastställda och andra potentiellt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner – dosrekommendationer för användning av lumakaftor/ivakaftor tillsammans med andra läkemedel

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn	Effekt	Klinisk kommentar
Läkemedel med störst klinisk relevans för samtidig användning		
Antiallergika: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast På grund av induktion av CYP3A/2C8/2C9 av LUM	Ingen dosjustering av montelukast rekommenderas. Lämplig och rimlig klinisk övervakning ska tillämpas vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för montelukast, vilket kan reducera dess effekt.
fexofenadin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ fexofenadin På grund av induktion eller inhibition av P-gp	Dosjustering av fexofenadin kan krävas för att önskad klinisk effekt ska uppnås. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för fexofenadin.
Antibiotika: klaritromycin, telitromycin	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av klaritromycin, telitromycin ↓ klaritromycin, telitromycin På grund av induktion av CYP3A av LUM	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas när behandling med klaritromycin eller telitromycin inleds till patienter som tar lumakaftor/ivakaftor. Dosen lumakaftor/ivakaftor bör reduceras till en tablett dagligen under den första behandlingsveckan när behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds till patienter som tar klaritromycin eller telitromycin. Ett alternativ till dessa antibiotika, såsom azitromycin, bör övervägas. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för klaritromycin och telitromycin, vilket kan reducera deras effekt.

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn		
namn	Effekt	Klinisk kommentar
erytromycin	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av erytromycin	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas vid samadministrering med erytromycin.
	↓ erytromycin På grund av induktion av CYP3A av LUM	Ett alternativ till erytromycin, såsom azitromycin, bör övervägas. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för erytromycin, vilket kan reducera dess effekt.
Antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av dessa antikonvulsiva	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin På grund av induktion av CYP3A av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antikonvulsiva rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor och antikonvulsiva kan minska signifikant, vilket kan reducera effekten av de båda aktiva substanserna.
Antimykotika: itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av dessa antimykotika	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas när behandling med dessa antimykotika inleds till patienter som tar lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol På grund av induktion av CYP3A av LUM	Dosen lumakaftor/ivakaftor bör reduceras till en tablett dagligen under den första behandlingsveckan när behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds till patienter som tar dessa antimykotika.
	↓ posakonazol På grund av induktion av UGT av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antimykotika rekommenderas inte. Patienter ska övervakas noga för genombrott av svampinfektioner om sådana läkemedel behövs. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa antimykotika, vilket kan reducera deras effekt.

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn		
namn	Effekt	Klinisk kommentar
flukonazol	<p>↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av flukonazol</p> <p>↓ flukonazol På grund av induktion av LUM; flukonazol elimineras primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. En blygsam minskning av exponeringen för flukonazol har dock observerats med starka inducerare</p>	<p>Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas vid samadministrering med flukonazol.</p> <p>En högre dos flukonazol kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för flukonazol, vilket kan reducera dess effekt.</p>
Antiinflammatoriska: ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen På grund av induktion av CYP3A/2C8/2C9 av LUM</p>	<p>En högre dos ibuprofen kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för ibuprofen, vilket kan reducera dess effekt.</p>

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn	Effekt	Klinisk kommentar
Antimykobakteriella medel: rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av antimykobakteriella medel ↓ rifabutin På grund av induktion av CYP3A av LUM ↔ rifampicin, rifapentin	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antimykobakteriella medel rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor minskar, vilket kan reducera effekten av lumakaftor/ivakaftor. En högre dos rifabutin kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för rifabutin, vilket kan reducera dess effekt.
Bensodiazepiner: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam På grund av induktion av CYP3A av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa bensodiazepiner rekommenderas inte. Lumakaftor/ivakaftor minskar exponeringen för midazolam och triazolam, vilket kan reducera deras effekt.
Hormonella antikonceptionsmedel: etinylestradiol, noretindron och andra progestogener	↓ etinylestradiol, noretindron och andra progestogener På grund av induktion av CYP3A/UGT av LUM	Hormonella preventivmedel, inklusive orala, injicerbara, transdermala och implanterbara, är inte tillförlitliga vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för hormonella antikonceptionsmedel, vilket kan reducera deras effekt.
Immunsuppressiva läkemedel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (används efter organtransplantation)	↔ LUM, IVA ↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus På grund av induktion av CYP3A av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa immunsuppressiva läkemedel rekommenderas inte. Lumakaftor/ivakaftor minskar exponeringen för dessa immunsuppressiva medel, vilket kan reducera deras effekt. Användning av lumakaftor/ivakaftor till patienter som har genomgått organtransplantation har inte studerats.

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn		
namn	Effekt	Klinisk kommentar
Protonpumpshämmare: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol På grund av induktion av CYP3A/2C19 av LUM	En högre dos av dessa protonpumpshämmare kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa protonpumpshämmare, vilket kan reducera deras effekt.
Växtbaserade läkemedel: johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av johannesört	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med johannesört rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor minskar, vilket kan reducera effekten av lumakaftor/ivakaftor.
Andra samtidigt administrerade läkemedel av klinisk betydelse		
Antiarytmika: digoxin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ digoxin På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp	Serumkoncentrationen av digoxin ska övervakas och dosen ska titreras så att önskad klinisk effekt uppnås. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för digoxin.
Antikoagulantia: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ dabigatran På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp	Lämplig klinisk övervakning bör tillämpas vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Dosjustering av dabigatran kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ warfarin På grund av potentiell induktion eller hämning av CYP2C9 av LUM	Den internationella normaliserade kvoten (INR) bör övervakas när warfarin behöver samadministreras med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för warfarin.

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn	Effekt	Klinisk kommentar
Antidepressiva: citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralin På grund av induktion av CYP3A/2C19 av LUM	En högre dos av dessa antidepressiva kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa antidepressiva, vilket kan reducera deras effekt.
bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion På grund av induktion av CYP2B6 av LUM	En högre dos bupropion kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för bupropion, vilket kan reducera dess effekt.
Kortikosteroider, systemiska: metylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metylprednisolon, prednison På grund av induktion av CYP3A av LUM	En högre dos av dessa systemiska kortikosteroider kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för metylprednisolon och prednison, vilket kan reducera deras effekt.
H2-blockerare: ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ ranitidin På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp	Dosjustering av ranitidin kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för ranitidin.
Orala hypoglykemika: repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ repaglinid På grund av induktion av CYP3A/2C8 av LUM	En högre dos repaglinid kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för repaglinid, vilket kan reducera dess effekt.

Not: ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring, LUM = lumakaftor, IVA = ivakaftor.

* Baserat på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier. Alla övriga interaktioner som visas är predicerade.

Falskt positiva urinprovresultat avseende THC

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovresultat avseende tetrahydrokannabinol (THC) hos patienter som får Orkambi. En alternativ metod för verifiering av resultat bör övervägas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användningen av lumakaftor/ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier med lumakaftor och ivakaftor visar inga direkta eller indirekta skadliga utvecklings- och reproduktionstoxikologiska effekter. Effekter observerades endast med ivakaftor vid doser som var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av lumakaftor/ivakaftor under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med lumakaftor/ivakaftor.

Amning

Det är okänt om lumakaftor/metaboliter och/eller ivakaftor/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska data från djur har visat utsöndring av både lumakaftor och ivakaftor i mjölk hos digivande honråttor. Det kan inte uteslutas att en risk som sådan föreligger för barn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med lumakaftor/ivakaftor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Lumakaftor hade ingen effekt på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor. Ivakaftor hade en negativ inverkan på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor. Ingen effekt på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor observerades vid ≤ 100 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ivakaftor, som är en av de aktiva substanserna i Orkambi, har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ivakaftor kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8).

Patienter som får yrsel medan de tar Orkambi ska uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvinner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter från 12 år och äldre som fått lumakaftor/ivakaftor i sammanslagna, placebokontrollerade, fas 3-studier var dyspné (14,0 % jämfört med 7,8 % med placebo), diarré (11,0 % jämfört med 8,4 % med placebo) och illamående (10,2 % jämfört med 7,6 % med placebo).

Allvarliga biverkningar förekom hos minst 0,5 % av patienterna, inklusive hepatobiliära händelser, t.ex. förhöjda transaminaser, kolestatisk hepatit och leverencefalopati.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som sågs i de placebokontrollerade studierna i fas 3 under 24 veckor (prövning 1 och 2) hos patienter från 12 år och äldre och från en placebokontrollerad studie under 24 veckor hos patienter mellan 6 och 11 år (prövning 7), som är homozygota för *F508del*-mutation i *CFTR*-genen redovisas i tabell 4 och listas per organsystemklass, frekvens och biverkningar. Även biverkningar som observerades med enbart ivakaftor anges i tabell 4. Frekvenserna definieras enligt MedDRA-klassificeringen som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och hos patienter som behandlades med enbart ivakaftor

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	mycket vanliga	Nasofaryngit*
	vanliga	Övre luftvägsinfektion, rinit
Blodkärl	mindre vanliga	Hypertoni
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel*
	mindre vanliga	Leverencefalopati†
Öron och balansorgan	vanliga	Ont i öronen*, obehag från öronen*, tinnitus*, hyperemi i tympaniska membranet*, vestibulär sjukdom*
	mindre vanliga	Lock för örat*
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	mycket vanliga	Nästappa, dyspné, produktiv hosta, ökad sputumproduktion
	vanliga	Onormal andning, orofaryngal smärta, bihålebesvär*, rinorré, faryngalt erytem*
Magtarmkanalen	mycket vanliga	Magsmärtor*, smärta i övre delen av buken, diarré, illamående
	vanliga	Flatulens, kräkningar
Lever och gallvägar	vanliga	Transaminasförhöjningar
	mindre vanliga	Kolestatisk hepatit‡
Hud och subkutan vävnad	vanliga	Hudutslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga	Oregelbunden menstruation, dysmenorré, metrorragi, knöl i bröstet*
	mindre vanliga	Menorragi, amenorré, polymenorré, bröstinflammation*, gynekomasti*, bröstvärtebesvär*, smärta i bröstvårtorna*, oligomenorré
Undersökningar	mycket vanliga	Bakterier i sputum*
	vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod
	mindre vanliga	Förhöjt blodtryck

*Biverkningar och frekvenser observerade hos patienter i kliniska studier med monoterapi med ivakaftor (en komponent av Orkambi).

† 1 patient av 738

‡ 2 patienter av 738

Säkerhetsdata från 1 029 patienter i åldern 12 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i upp till ytterligare 96 veckor i överföringsstudien av långsiktig säkerhet och effekt (prövning 3) motsvarade dem från de 24-veckors placebokontrollerade studierna (se avsnitt 5.1).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hepatobiliära händelser

Under prövning 1 och 2 var incidensen av maximala transaminasvärden (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 0,8 %, 2 0 % och 5,2 % samt 0,5 %, 1,9 % och 5,1 % hos lumakaftor/ivakaftor- respektive placebobehandlade patienter. Incidensen av transaminasrelaterade biverkningar var 5,1 % och 4,6 % hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienter respektive dem som fick placebo. Sju patienter som fick lumakaftor/ivakaftor fick leverrelaterade allvarliga biverkningar med förhöjda transaminaser, inklusive 3 med samtidig förhöjning av totalt bilirubin. Efter utsättning av lumakaftor/ivakaftor återgick leverfunktionstesterna till baslinjen eller förbättrades betydligt hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

Bland de 7 patienter med befintlig cirros och/eller portal hypertoni som fick lumakaftor/ivakaftor i de placebokontrollerade fas 3-studierna observerades försämrad leverfunktion med förhöjning av ALAT, ASAT och bilirubin samt leverencefalopati hos en patient. Händelsen inträffade inom 5 dygn från

behandlingsstart och symtomen gick tillbaka efter att lumakaftor/ivakaftor hade satts ut (se avsnitt 4.4).

Efter godkännandet för försäljning har fall av dekompenenserad leverfunktion inklusive leversvikt med dödlig utgång rapporterats hos patienter med CF med befintlig cirros med portal hypertoni som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (se avsnitt 4.4).

Respiratoriska händelser

Under prövning 1 och 2 var incidensen av andningsrelaterade biverkningar (t.ex. obehag i bröstet, dyspné och onormal andning) 26,3 % hos de lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienterna jämfört med 17,0 % hos de patienter som fick placebo. Incidensen av dessa händelser var högre hos patienter med lägre FEV₁ före behandling. Cirka tre fjärdedelar av händelserna började under den första behandlingsveckan, och hos de flesta av patienterna gick symtomen tillbaka utan att doseringen behövde avbrytas. De flesta händelserna var lindriga eller medelsvåra, var inte allvarliga och ledde inte till behandlingsavbrott (se avsnitt 4.4).

Under en 24-veckors öppen klinisk studie i fas 3b (prövning 5) på 46 patienter i åldrarna 12 år och äldre med avancerad lungsjukdom (ppFEV₁ <40) [genomsnittligt ppFEV₁ 29,1 vid baslinjen (intervall: 18,3 till 42,0)], var incidensen av respiratoriska händelser 65,2 %. I undergruppen med 28 patienter där behandlingen inleddes med full dos av lumakaftor/ivakaftor (2 tabletter var 12:e timme) var incidensen 71,4 %, och hos de 18 patienter där behandlingen inleddes med en reducerad dos av lumakaftor/ivakaftor (1 tablett var 12:e timme i upp till 2 veckor och därefter höjning till full dos) var incidensen 55,6 %. Av de patienter där behandlingen inleddes med full dos av lumakaftor/ivakaftor fick en patient en allvarlig respiratorisk händelse, tre patienter fick senare sin dos reducerad och för tre patienter sattes behandlingen ut. Inga allvarliga respiratoriska händelser, dosreduktioner eller utsättningar av behandlingen observerades hos patienter där behandlingen inleddes med halva dosen (se avsnitt 4.4).

Menstruationsrubbningar

Under prövning 1 och 2 var incidensen av kombinerade händelser med menstruationsrubbningar (amenorré, dysmenorré, menorrhagi, oregelbunden menstruation, metrorragi, oligomenorré och polymenorré) 9,9 % hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade kvinnliga patienter och 1,7 % hos placebobehandlade kvinnor. De menstruationsrelaterade händelserna inträffade oftare i den undergrupp kvinnliga patienter som tog hormonella preventivmedel (25,0 %) jämfört med hos patienter som inte tog hormonella preventivmedel (3,5 %) (se avsnitt 4.5). De flesta av dessa reaktioner var lindriga eller medelsvåra och inte allvarliga. Hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienter gick cirka två tredjedelar av dessa reaktioner tillbaka. Medeldurationen var 10 dagar.

Förhöjt blodtryck

Under prövning 1 och 2 rapporterades biverkningar relaterade till förhöjt blodtryck (t.ex. hypertoni och förhöjt blodtryck) hos 0,9 % (7/738) av de patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och hos inga av de patienter som fick placebo.

Hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (genomsnittligt baslinjetryck på 114 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt) var den största ökningen från baslinjen av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 3,1 mmHg respektive 1,8 mmHg. Hos patienter som fick placebo (genomsnittligt baslinjetryck på 114 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt) var den största ökningen från baslinjen av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 0,9 mmHg respektive 0,9 mmHg.

Andelen patienter som hade ett systoliskt blodtrycksvärde på >140 mmHg eller ett diastoliskt blodtrycksvärde på >90 mmHg vid minst två tillfällen var 3,4 % respektive 1,5 % hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor, jämfört med 1,6 % respektive 0,5 % hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

Säkerhetsdata utvärderades hos 60 patienter mellan 2 och 5 år, 161 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6, 7 och 8) och hos 194 patienter mellan 12 och 17 år med CF som är homozygota för *F508del*-mutationen och som fick lumakaftor/ivakaftor i kliniska studier. Patienter mellan 12 och 17 år ingick i prövning 1 och 2.

Säkerhetsprofilen för dessa pediatriiska patienter överensstämde generellt med den för vuxna patienter.

Långsiktiga säkerhetsdata från en förlängd överföringsstudie under 96 veckor, där 57 patienter 2 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen deltog, stämde generellt överens med den tidigare 24-veckorsstudien på patienter mellan 2 och 5 år (prövning 8) och säkerhetsdata för patienter mellan 6 och 11 år.

Långsiktiga säkerhetsdata från en förlängd överföringsstudie under 96 veckor, där 239 patienter 6 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (prövning 9) deltog, stämde generellt överens med de tidigare 24-veckorsstudierna på patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6 och prövning 7).

Ytterligare biverkningar från prövning 6 finns i tabell 4.

Beskrivning av utvalda biverkningar för patienter mellan 6 och 11 år.

Hepatobiliära händelser

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor på 58 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 5,3 %, 8,8 % och 19,3 %. Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på >2 x ULN. Doseringen av lumakaftor/ivakaftor bibehölls eller återupptogs med tillfredsställande resultat efter avbrott hos alla patienter med transaminasförhöjningar, förutom hos 1 patient som avbröt behandlingen permanent.

Under den placebokontrollerade kliniska studien i fas 3 under 24 veckor av 204 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 7) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 1,0 %, 4,9 % och 12,6 % hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och 2,0 %, 3,0 % och 7,9 % hos de placebobebehandlade patienterna. Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på >2 x ULN. Två patienter i lumakaftor/ivakaftor-gruppen och två patienter i placebogruppen avbröt behandlingen permanent på grund av transaminasförhöjningar.

Respiratoriska händelser

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor (prövning 6) på 58 patienter mellan 6 och 11 år (medelbaslinje-ppFEV₁ var 91,4) var incidensen för respiratoriska biverkningar 6,9 % (4/58).

Under den placebokontrollerade kliniska studien i fas 3 under 24 veckor (prövning 7) på patienter mellan 6 och 11 år (medelbaslinje-ppFEV₁ var 89,8) var incidensen för respiratoriska biverkningar 18,4 % hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och 12,9 % hos placebopatienterna. En nedgång i ppFEV₁ vid insättande av behandling observerades under periodiska spirometribedömningar efter dos. Den absoluta förändringen från innan dosen vid 4–6 timmar efter dos var -7,7 på dag 1 och -1,3 på dag 15 hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor. Nedgången efter dos löstes vid vecka 16.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av lumakaftor/ivakaftor. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar och observation av patientens kliniska status.

Biverkningar som uppträdde med en ökad incidens på ≥ 5 % under den supratherapeutiska dosperioden jämfört med den terapeutiska dosperioden var huvudvärk, generaliserat hudutslag och förhöjt transaminas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX30

Verkningsmekanism

CFTR-protein är en kloridjonkanal som finns på ytan av epitelceller i flera organ. *F508del*-mutationen påverkar CFTR-proteinet på flera sätt, primärt genom att orsaka en defekt i bearbetningen och transporten av proteinet i cellen som minskar mängden CFTR på cellytan. Den lilla mängd *F508del*-CFTR som når cellytan har låg sannolikhet för kanalöppning (defekt gating). Lumakaftor är en CFTR-korrigerare som verkar direkt på *F508del*-CFTR genom att förbättra bearbetning och transport i cellen och därigenom ökar mängden fungerande CFTR vid cellytan. Ivakaftor är en CFTR-förstärkare som underlättar ökad kloridjontransport genom att öka CFTR-proteinets sannolikhet för kanalöppning (eller gating) vid cellytan. Den kombinerade effekten av lumakaftor och ivakaftor är att öka mängden och förbättra funktionen av *F508del*-CFTR vid cellytan, vilket ökar kloridjontransporten. De exakta mekanismerna för hur lumakaftor förbättrar cellens bearbetning och transport av *F508del*-CFTR och för hur ivakaftor potentierar *F508del*-CFTR är inte kända.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

Förändringar av svettklorid som svar på lumakaftor enbart eller i kombination med ivakaftor utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 2-prövning med patienter med CF från 18 år och äldre. I denna prövning slutförde 10 patienter (homozygota för *F508del*-CFTR-mutationen) behandling med enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme i 28 dagar följt av tillägg av ivakaftor 250 mg var 12:e timme i ytterligare 28 dagar, och 25 patienter (homozygota eller heterozygota för *F508del*) slutförde behandling med placebo. Behandlingsskillnaden mellan enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av svettklorid från baslinjen till dag 28 var statistiskt signifikant vid $-8,2$ mmol/l (95 % KI: -14 ; -2). Behandlingsskillnaden mellan kombinationen lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av svettklorid från baslinjen till dag 56 var statistiskt signifikant vid -11 mmol/l (95 % KI: -18 ; -4).

I prövning 7 (se Klinisk effekt och säkerhet) med patienter mellan 6 och 11 år som var homozygota för *F508del*-CFTR-mutationen var behandlingsskillnaden (LS-medel) av svettklorid för den absoluta förändringen i vecka 24 jämfört med placebo $-24,9$ mmol/l (nominellt $P < 0,0001$).

Behandlingsskillnaden (LS-medel) av svettklorid för den genomsnittliga absoluta förändringen på dag 15 och i vecka 4 jämfört med placebo var $-20,8$ mmol/l (95 % KI: $-23,4$, $-18,2$; nominellt $P < 0,0001$).

Förändringar av FEV₁

Även förändringar av ppFEV₁ som svar på lumakaftor enbart eller i kombination med ivakaftor utvärderades i den dubbelblinda placebokontrollerade prövningen i fas 2 på patienter med CF i åldern 18 år och äldre. Behandlingsskillnaden mellan enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av den absoluta förändringen av ppFEV₁ var $-4,6$ procentenheter (95 % KI: $-9,6$; $0,4$) från baslinjen till dag 28, $4,2$ procentenheter (95 % KI: $-1,3$; $9,7$) från baslinjen till dag 56 och $7,7$ procentenheter (95 % KI: $2,6$; $12,8$, statistiskt signifikant) från dag 28 till dag 56 (efter tillägg av ivakaftor till monoterapi med lumakaftor).

Sänkning av hjärtfrekvens

Under de placebokontrollerade 24-veckorsstudierna i fas 3 observerades en maximal sänkning av genomsnittlig hjärtfrekvens med 6 slag per minut från baslinjen på dag 1 och dag 15 omkring 4 till 6 timmar efter dosering. Efter dag 15 mättes inte hjärtfrekvensen efter dosering i dessa studier. Från och med vecka 4 var förändringen i genomsnittlig hjärtfrekvens före dosering mellan 1 till 2 slag per minut under baslinjen bland patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor. Andelen patienter med hjärtfrekvensvärden på <50 slag per minut under behandling var 11 % för de som fick lumakaftor/ivakaftor, jämfört med 4,9 % för de som fick placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Prövningar med patienter med CF från 12 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Effekten av lumakaftor/ivakaftor hos patienter med CF som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med 1 108 kliniskt stabila patienter med CF, i vilka 737 patienter randomiserades till och doserades med lumakaftor/ivakaftor. Patienter i båda prövningarna randomiserades 1:1:1 till att få lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme, lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller placebo. Patienterna tog studieläkemedlet med fettinnehållande mat i 24 veckor utöver sina ordinerade CF-behandlingar (t.ex. bronkdilaterare, inhalationsantibiotika, dornas alfa, och hypertont saltlösning). Patienter från dessa prövningar uppfyllde kriterierna för att rekryteras till en blind förlängningsstudie.

I prövning 1 utvärderades 549 patienter med CF från 12 år och äldre (medelålder 25,1) med procent av förväntat FEV₁ (ppFEV₁) vid screening 40–90 (medel-ppFEV₁ 60,7 vid baslinjen [intervall: 31,1 till 94,0]). I prövning 2 utvärderades 559 patienter med CF från 12 år och äldre (medelålder 25,0) med procent av förväntat FEV₁ (ppFEV₁) vid screening 40-90 (medel-ppFEV₁ 60,5 vid baslinjen [intervall: 31,3 till 99,8]). Patienter med en historik med kolonisation med organismer såsom *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus* eller som hade 3 eller fler onormala värden på leverfunktionstester (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 x ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 x ULN) exkluderades.

Det primära effektmåttet i båda studierna var den absoluta förändringen av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 24. Andra effektvariabler inkluderade relativ förändring från baslinjen av ppFEV₁, absolut förändring från baslinjen av BMI, absolut förändring från baslinjen av CFQ-R respiratorisk domän, andelen patienter som uppnådde ≥ 5 % relativ förändring från baslinjen av ppFEV₁ vecka 24 samt antalet lungexacerbationer (inklusive de som krävde sjukhusinläggning eller intravenös antibiotikabehandling) fram till vecka 24.

I båda prövningarna ledde behandling med lumakaftor/ivakaftor till en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ (tabell 5). Den genomsnittliga förbättringen av ppFEV₁ kom snabbt (dag 15) och varade under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Dag 15 var behandlingsskillnaden mellan lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo för medelvärdet av den absoluta förändringen (95 % KI) i ppFEV₁ från baslinjen 2,51 procentenheter i de sammanslagna prövningarna 1 och 2 (P<0,0001). Förbättring av ppFEV₁ noterades oberoende av ålder, sjukdomens svårighetsgrad, kön och geografisk region. Fas 3-prövningarna av lumakaftor/ivakaftor inkluderade 81 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen. Behandlingsskillnaden i denna undergrupp var jämförbar med den som observerades hos patienter med ppFEV₁ ≥ 40 . Vecka 24 var behandlingsskillnaden mellan lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo för medelvärdet av den absoluta förändringen (95 % KI) av ppFEV₁ från baslinjen i de sammanslagna prövningarna 1 och 2 3,39 procentenheter (P=0,0382) för patienter med ppFEV₁ <40 och 2,47 procentenheter (P<0,0001) för patienter med ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabell 5: Sammanfattning av primära och viktiga sekundära utfall i prövning 1 och prövning 2*

		Prövning 1		Prövning 2		Sammanslagna (prövning 1 och prövning 2)	
		Placebo (n=184)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=187)	Placebo (n=371)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=369)
Absolut förändring av ppFEV₁ vecka 24 (procentenheter)	Behandlings-skillnad	–	2,41 (P=0,0003) [†]	–	2,65 (P=0,0011) [†]	–	2,55 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	–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)
Relativ förändring av ppFEV₁ vecka 24 (%)	Behandlings-skillnad	–	4,15 (P=0,0028) [†]	–	4,69 (P=0,0009) [†]	–	4,4 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	–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)
Absolut förändring av BMI vecka 24 (kg/m²)	Behandlings-skillnad	–	0,13 (P=0,1938)	–	0,36 (P<0,0001) [†]	–	0,24 (P=0,0004)
	Förändring inom gruppen	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)
Absolut förändring av CFQ-R respiratorisk domän vecka 24 (poäng)	Behandlings-skillnad	–	1,5 (P=0,3569)	–	2,9 (P=0,0736)	–	2,2 (P=0,0512)
	Förändring inom gruppen	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)
Andel patienter med ≥5 % relativ förändring av ppFEV₁ vecka 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Oddsquot	–	1,43 (P=0,1208)	–	1,90 (P=0,0032)	–	1,66 (P=0,0013)
Antal lungexacerbationer fram till vecka 24	Antal händelser (frekvens per 48 veckor)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Frekvensförhållande	–	0,66 (P=0,0169)	–	0,57 (P=0,0002)	–	0,61 (P<0,0001)

*I varje studie genomfördes en hierarkisk testprocedur inom varje aktiv behandlingsarm för primära och sekundära effektmått jämfört med placebo. För statistisk signifikans krävdes i varje steg $P \leq 0,0250$ samt att även alla tidigare tester uppfyllde denna signifikansnivå.

[†]Indikerar statistisk signifikans bekräftad med den hierarkiska testproceduren.

Vecka 24 var andelen patienter utan lungexacerbationer signifikant högre bland de patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor jämfört med placebo. I den sammanslagna analysen var frekvensförhållandet för exacerbationer fram till vecka 24 hos deltagare som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme, n=369) 0,61 (P<0,0001), vilket motsvarade en minskning med 39 % i förhållande till placebo. Händelsefrekvensen per år, annualiserad till 48 veckor, var 0,70 i lumakaftor/ivakaftor-gruppen och 1,14 i placebogruppen. Behandlingen med lumakaftor/ivakaftor minskade signifikant risken för exacerbationer som krävde sjukhusinläggning jämfört med placebo med 61 % (frekvensförhållande=0,39, P<0,0001; händelsefrekvens per 48 veckor 0,17 för lumakaftor/ivakaftor och 0,45 för placebo) och behandlingen med lumakaftor/ivakaftor minskade de exacerbationer som krävde intravenös antibiotikabehandling med 56 % (frekvensförhållande=0,44, P<0,0001; händelsefrekvens per 48 veckor 0,25 för lumakaftor/ivakaftor och 0,58 för placebo). Dessa resultat ansågs inte statistiskt signifikanta inom ramen för testningshierarkin för de enskilda studierna.

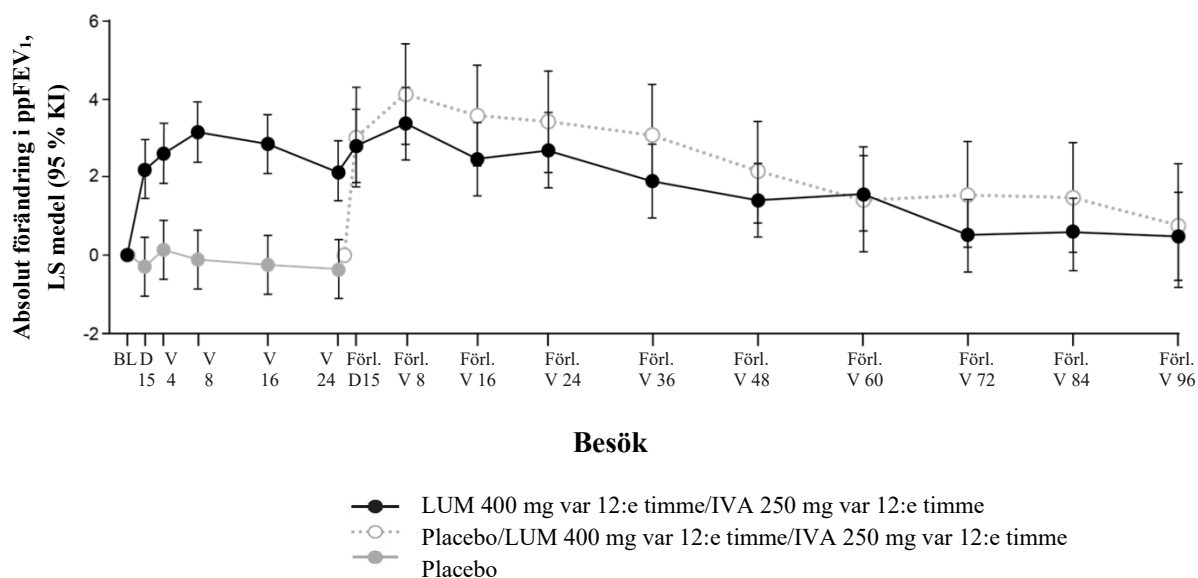
Överföringsstudie av långsiktig säkerhet och effekt

Prövning 3 var en förlängd överföringsstudie i fas 3 som utfördes på flera olika center med parallella grupper av patienter med CF som inkluderade patienter i åldern 12 år och äldre från prövning 1 och prövning 2. Denna förlängningsstudie var utformad för utvärdering av säkerhet och effekt av långtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 1 108 patienter som fick någon behandling i prövning 1 eller prövning 2 doserades 1 029 (93 %) och fick aktiv behandling (lumakaftor 600 mg en

gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme) i prövning 3 under upp till ytterligare 96 veckor (dvs. upp till totalt 120 veckor). Den primära effektanalysen av denna förlängningsstudie omfattade data upp till vecka 72 i prövning 3 med en känslighetsanalys som omfattade data upp till vecka 96 i prövning 3.

Patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 1 eller prövning 2 uppvisade en effekt som behölls med hänsyn till baslinjen efter ytterligare 96 veckor i prövning 3. För patienter som övergick från placebo till aktiv behandling sågs samma förändringar som observerades hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 1 eller prövning 2 (se tabell 5). Resultaten från prövning 3 visas i figur 1 och tabell 6.

Figur 1. Absolut förändring från baslinjen i procentuellt förväntat FEV₁ vid varje besök[†]



[†] Från prövning 1, 2 och 3.

Tabell 6: Långsiktig effekt av Lumakaftor/Ivakaftor i prövning 3*

Baslinje och effektmått	Placebo överförd till Lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ Ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=176)**		Lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ Ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=369) [†]			
	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde
Baslinje ppFEV₁[‡]	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen (procentuell poäng)						
Förlängning vecka 72		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Förlängning vecka 96		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativ förändring av ppFEV₁ från baslinjen (%)						
Förlängning vecka 72		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Förlängning vecka 96		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

BMI vid baslinjen (kg/m²)[‡]	20,9 (2,8)		21,5 (3,0)	
Absolut förändring från baslinjen i BMI (kg/m²)				
Förlängning vecka 72	(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001	(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Förlängning vecka 96	(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001	(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Poäng i CFQ-R respiratorisk domän vid baslinjen[‡]	70,4 (18,5)		68,3 (18,0)	
Absolut förändring i poäng i CFQ-R respiratorisk domän				
Förlängning vecka 72	(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124	(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Förlängning vecka 96	(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665	(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Antal lungexacerbationer (händelser) ** † ***				
Antal händelser per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,69 (0,56; 0,85)		0,65 (0,56; 0,75)	
Antal händelser som kräver sjukhusvård per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,30 (0,22; 0,40)		0,24 (0,19; 0,29)	
Antal händelser som kräver intravenös antibiotika per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,37 (0,29; 0,49)		0,32 (0,26; 0,38)	

*Totalt 82 % (421 av 516 lämpliga patienter) slutförde 72 veckor i denna studie, 42 % slutförde 96 veckor. Majoriteten av patienterna avbröt av andra skäl än säkerhet.

** För patienter som övergick från prövning 1 och 2 (placebo-till-lumakaftor/ivakaftor-grupp) var den totala exponeringen upp till 96 veckor. Uppvisande i gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme stämmer överens med rekommenderad dosering.

*** Händelsefrekvensen per patientår annualiserades till 48 veckor.

† För patienter som övergick från prövning 1 och 2 (lumakaftor/ivakaftor-till-lumakaftor/ivakaftor-grupp) var den totala exponeringen upp till 120 veckor. Uppvisande i gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme stämmer överens med rekommenderad dosering.

‡ Baslinje för gruppen som övergick från placebo till lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme var baslinjen för prövning 3. Baslinje för gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme var baslinjen för prövning 1 och 2.

Prövning med patienter med CF som är heterozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 4 var en dubbelblind, placebokontrollerad fas 2-multicenterstudie med 125 patienter med CF från 18 år och äldre som hade ett ppFEV₁ mellan 40 och 90 och hade F508del-mutationen i en allel plus en andra allel med en mutation som prediceras ge avsaknad av CFTR-produktion eller en CFTR som inte svarar på ivakaftor *in vitro*.

Patienterna fick antingen lumakaftor/ivakaftor (n=62) eller placebo (n=63) utöver sina ordinerade CF-behandlingar. Det primära effektmåttet var förbättring av lungfunktionen fastställt med den absoluta förändringen av ppFEV₁ från baslinjen till dag 56. Behandling med lumakaftor/ivakaftor gav ingen signifikant förbättring av ppFEV₁ jämfört med placebo hos patienter med CF som är heterozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen (behandlingskillnad 0,60 [P=0,5978]) och ingen meningsfull förbättring av BMI eller vikt (se avsnitt 4.4).

Prövningar på patienter med CF mellan 6 och 11 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 7 var en placebokontrollerad klinisk studie i fas 3 under 24 veckor på 204 patienter med CF mellan 6 och 11 år (medel 8,8 år). Prövning 7 utvärderade försökspersoner med lungclearanceindex ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ vid det första screeningbesöket (medel $LCI_{2,5}$ 10,28 vid baslinjen [intervall: 6,55 till 16,38]) och $ppFEV_1 \geq 70$ vid screening (medel $ppFEV_1$ 89,8 vid baslinjen [intervall: 48,6 till 119,6]). Patienterna fick antingen lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=103) eller placebo (n=101) utöver sina ordinerade CF-behandlingar. Patienter som hade 2 eller flera onormala leverfunktionsprover (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 gånger ULN) eller ALAT eller ASAT >5 gånger ULN eller totalt bilirubin >2 gånger ULN uteslöts.

Det primära effektmåttet var absolut förändring av $LCI_{2,5}$ från baslinjen under vecka 24. Huvudsakliga sekundära effektmått omfattade ungefärlig absolut förändring från baslinjen av svettklorid på dag 15 och i vecka 4 och vecka 24 (se Farmakodynamisk effekt), absolut förändring från baslinjen i BMI i vecka 24 och absolut förändring från baslinjen i CFQ-R respiratorisk domän fram till vecka 24. Dessa resultat presenteras i tabell 7 nedan.

Tabell 7: Sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i prövning 7

		Placebo (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg var 12:e timme (n=103)
Primärt effektmått			
Absolut förändring i lungclearanceindex ($LCI_{2,5}$) från baslinjen till och med vecka 24	Behandlingsskillnad	–	–1,09 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	0,08 (P=0,5390)	–1,01 (P<0,0001)
Huvudsakliga sekundära effektmått*			
Absolut förändring i BMI i vecka 24 (kg/m^2)	Behandlingsskillnad	–	0,11 (P=0,2522)
	Förändring inom gruppen	0,27 (P=0,0002)	0,38 (P<0,0001)
Absolut förändring i poäng CFQ-R respiratorisk domän till och med vecka 24 (poäng)	Behandlingsskillnad	–	2,5 (P=0,0628)
	Förändring inom gruppen	3,0 (P=0,0035)	5,5 (P<0,0001)

* Prövning med huvudsakliga sekundära och andra sekundära effektmått.

Procent av förväntat FEV_1 utvärderades även som ett kliniskt betydelsefullt annat sekundärt effektmått. Hos patienterna med lumakaftor/ivakaftor var behandlingsskillnaden för absolut förändring i $ppFEV_1$ från baslinjen 2,4 fram till vecka 24 (P=0,0182).

Patienter med CF i åldern 6 år och äldre från prövning 6 och prövning 7 ingick i en multicenter-, förlängd övergångsstudie i fas 3 (prövning 9). Denna förlängningsprövning utformades för att utvärdera säkerhet och effekt för långtidsbehandling av lumakaftor/ivakaftor. Av de 262 patienterna som fick någon behandling i prövning 6 eller prövning 7, doserades 239 (91 %) och fick aktiv behandling (patienter mellan 6 och 12 år som fick lumakaftor 200 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme), eller patienter ≥ 12 år som fick lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme) i förlängningsstudien i upp till ytterligare 96 veckor (dvs. upp till totalt 120 veckor) (se avsnitt 4.8). Sekundära effektresultat och frekvensen för händelser med pulmonära exacerbationer per patientår presenteras i tabell 8.

Tabell 8: Långsiktig effekt för lumakaftor/ivakaftor i prövning 9

	Placebo och övergick till lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor /ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Baslinje och effektmått	Medel (SD) n = 101	LS-medel (95 % KI)	Medel (SD) n = 128	LS-medel (95 % KI)
Baslinje LCI _{2.5} ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolut förändring från baslinjen i LCI_{2.5}				
Förlängning vecka 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
Baslinje BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolut förändring från baslinjen i BMI (kg/m²)				
Förlängning vecka 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Baslinje CFQ-R‡ enl. skala för respiratorisk domän (poäng)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolut förändring i CFQ-R enl. skala för respiratorisk domän (poäng)				
Förlängning vecka 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Antal pulmonära exacerbationer (händelser) (prövning 7 FAS och ROS)†				
Antal händelser per patientår (95 % KI)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Försökspersoner som behandlades med placebo i prövning 7 (n=96) och övergick till aktiv LUM/IVA-behandling i förlängningsstudien (P-L/I). Försökspersoner som behandlades med LUM/IVA i antingen den övergripande studien [prövning 6 (n=49) eller prövning 7 (n=94)] och fortsatte med aktiv LUM/IVA-behandling i förlängningsstudien (L/I-L/I).

‡Baslinje för båda grupperna (P-L/I och L/I-L/I) var prövning 6 och prövning 7 (övergripande studie) baslinje och motsvarande n hänvisar till analyssetet i den övergripande studien.

**I understudien LCI ingick 117 försökspersoner i L/I-L/I-gruppen och 96 försökspersoner i P-L/I-gruppen.

†FAS = full analysis set (fullständigt analysset) (n=103) omfattar försökspersoner som fick L/I i prövning 7 och i prövning 9, som utvärderades under den kumulativa studieperioden för L/I; ROS = rollover set (övergångsset) (n=96) omfattar försökspersoner som fick placebo i prövning 7 och L/I i prövning 9, som utvärderades under den aktuella studieperioden i prövning 9.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Orkambi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponeringen (AUC) för lumakaftor är cirka 2 gånger högre hos friska vuxna frivilliga än exponeringen hos patienter med CF. Exponeringen för ivakaftor är densamma hos friska vuxna frivilliga som hos patienter med CF. Efter dosering två gånger dagligen nåddes steady state-plasmakoncentrationerna av lumakaftor och ivakaftor hos friska deltagare generellt efter cirka

7 dagars behandling med en ackumuleringskvot på cirka 1,9 för lumakaftor. Steady state-exponeringen för ivakaftor är lägre än på dag 1 på grund av lumakaftors CYP3A-inducerande effekt (se avsnitt 4.5).

Efter oral administrering av lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme efter måltid var steady state-medelvärdet (\pm SD) för AUC_{0-12h} och C_{max} 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ för lumakaftor och 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ för ivakaftor. Efter oral administrering av enbart ivakaftor som 150 mg var 12:e timme efter måltid var steady state-medelvärdet (\pm SD) för AUC_{0-12h} och C_{max} 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Absorption

Efter flera orala doser av lumakaftor ökade exponeringen för lumakaftor generellt i proportion till dosen i intervallet 50 mg till 1 000 mg var 24:e timme. Exponeringen för lumakaftor ökade cirka 2,0 gånger när det gavs med fetthinnehållande mat jämfört med fastande. Median(intervallet) för t_{max} för lumakaftor är cirka 4,0 timmar (2,0; 9,0) efter måltid.

Efter flera orala doser ivakaftor i kombination med lumakaftor ökade exponeringen för ivakaftor generellt med dosen från 150 mg var 12:e timme till 250 mg var 12:e timme. Exponeringen för ivakaftor när det ges i kombination med lumakaftor ökade cirka 3 gånger hos friska frivilliga när det gavs med fetthinnehållande mat. Därför bör lumakaftor/ivakaftor administreras med fetthinnehållande mat. Median(intervallet) för t_{max} för ivakaftor är cirka 4,0 timmar (2,0; 6,0) efter måltid.

Distribution

Lumakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, primärt albumin. Efter oral administrering av 400 mg var 12:e timme till patienter med CF efter måltid uppskattades de typiska påvisbara distributionsvolymerna för centrala och perifera kompartment (CV) till 23,5 l (48,7 %) respektive 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, primärt alfa 1 surt glykoprotein och albumin. Efter oral administrering av 250 mg ivakaftor var 12:e timme i kombination med lumakaftor uppskattades de typiska påvisbara distributionsvolymerna för centrala och perifera kompartment (variationskoefficient i procent [CV]) till 95,0 l (53,9 %) respektive 201 l (26,6 %).

Studier *in vitro* indikerar att lumakaftor är ett substrat av BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Metabolism

Lumakaftor metaboliseras inte extensivt hos människa, utan utsöndras till större delen oförändrat i feces. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att lumakaftor huvudsakligen metaboliseras genom oxidation och glukuronidation.

Ivakaftor har en omfattande metabolisering hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att ivakaftor huvudsakligen metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två viktigaste metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1 har ungefär en sjättedel av ivakaftors potens och betraktas som farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av ivakaftors potens och betraktas inte som farmakologiskt aktiv.

Eliminering

Efter oral administrering av lumakaftor utsöndrades huvuddelen av lumakaftor (51 %) oförändrat i feces. Utsöndringen i urin av lumakaftor i oförändrad form var försumbar. Den märkbara terminala halveringstiden är cirka 26 timmar. Typisk märkbar clearance, CL/F (CV), för lumakaftor bedömdes vara 2,38 l/h (29,4 %) för patienter med CF.

Efter oral administrering av enbart ivakaftor utsöndrades huvuddelen (87,8 %) i feces efter metabolisk omvandling. Utsöndringen i urin av ivakaftor i oförändrad form var försumbar. Hos friska deltagare är halveringstiden för ivakaftor när det ges med lumakaftor cirka 9 timmar. Typisk CL/F (CV) för ivakaftor som ges i kombination med lumakaftor bedömdes vara 25,1 l/h (40,5 %) för patienter med CF.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Efter flera doser lumakaftor/ivakaftor i 10 dagar hade deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) högre exponeringar (AUC_{0-12hr} med cirka 50 % och C_{max} med cirka 30 %) jämfört med demografiskt matchade friska deltagare. Inverkan av lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, poäng 5 till 6) på farmakokinetiken för lumakaftor som ges i kombination med ivakaftor har inte studerats, men ökningen av exponeringen förväntas vara mindre än 50 %.

Inga studier har gjorts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15), men exponeringen förväntas vara högre än hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier av lumakaftor/ivakaftor har utförts med patienter med nedsatt njurfunktion. I en farmakokinetisk studie på människa med enbart lumakaftor var elimineringen av lumakaftor och dess metaboliter i urinen minimal (endast 8,6 % av den totala radioaktiviteten återfanns i urinen, med 0,18 % i oförändrad form). I en farmakokinetisk studie på människa med enbart ivakaftor var elimineringen av ivakaftor och dess metaboliter i urinen minimal (endast 6,6 % av den totala radioaktiviteten återfanns i urinen). En populationsfarmakokinetisk analys av clearance i förhållande till kreatininclearance visar ingen trend för patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

Säkerhet och effekt för lumakaftor/ivakaftor för patienter som är 65 år och äldre har inte utvärderats.

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för lumakaftor utvärderades med en farmakokinetisk populationsanalys av data från kliniska studier av lumakaftor som gavs i kombination med ivakaftor. Resultaten tyder inte på någon kliniskt relevant skillnad i farmakokinetiska parametrar för lumakaftor eller ivakaftor mellan män och kvinnor. Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön.

Pediatrik population

Exponeringarna är liknande mellan vuxna och den pediatrika populationen baserat på populationsanalyser (PK) som presenteras i tabell 9 nedan.

Tabell 9: Medelxponering (SD) för lumakaftor och ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	Medel (SD) lumakaftor AUC_{ss} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{tim}$)	Medel (SD) ivakaftor AUC_{ss} ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{tim}$)
Patienter mellan 6 och 11 år	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienter mellan 12 och 18 år	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lumakaftor

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Inga specifika studier för utvärdering av den fototoxiska potentialen av lumakaftor har utförts, men utvärdering av tillgängliga icke-kliniska och kliniska data tyder inte på någon risk för fototoxicitet.

Ivakaftor

I studier med upprepad dosering observerades effekter endast vid exponeringar som ansågs tillräckligt överskrida maxdosen av ivakaftor för människa administrerat som Orkambi (>25-, >45- och >35-faldigt för möss, råttor respektive hundar), vilket indicerar en liten relevans för klinisk användning. Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet.

Säkerhetsfarmakologi

Ivakaftor hade en koncentrationsberoende hämmande effekt på hERG (human ether-à-go-go related gene)-strömmar, med en IC_{15} på 5,5 μ M, vilket är jämförbart med en C_{max} (1,5 μ M) för ivakaftor vid den terapeutiska dosen för lumakaftor/ivakaftor. Ingen ivakaftor-inducerad QT-förlängning observerades dock i en telemetristudie på hundar vid engångsdoser på upp till 60 mg/kg eller i EKG-mätningar från studier av upprepade doser med upp till 1 års varaktighet vid dosnivån 60 mg/kg/dag hos hundar (C_{max} efter 365 dagar = 36,2 till 47,6 μ M). Ivakaftor gav en dosrelaterad men övergående höjning av blodtrycksp parametrarna för hundar vid orala engångsdoser på upp till 60 mg/kg. Inga meningsfulla förändringar av QTc-intervall eller blodtryck observerades i en grundlig klinisk QT-studie med utvärdering av antingen lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller lumakaftor 1 000 mg en gång dagligen/ivakaftor 450 mg var 12:e timme, vilket visar att dessa icke-kliniska rön inte kan överföras till klinisk användning.

Graviditet och fertilitet

Ivakaftor var inte teratogent när det doserades oralt till dräktiga råttor och kaniner under stadiet för organogenes i fosterutvecklingen vid doser som var cirka 7 gånger (exponering för ivakaftor och metaboliter) respektive 46 gånger högre än exponeringen hos människa för ivakaftor vid den terapeutiska dosen lumakaftor/ivakaftor. Vid doser som var toxiska för modern hos råttor gav ivakaftor reduktioner av fosterkroppsvikt, en ökning av incidensen av cervikala revben, hypoplastiska revben, vågformade revben och oregelbundenheter i sternum, inklusive fusioner. Det är oklart vilken signifikans dessa fynd har för människa.

Ivakaftor försämrade index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor vid 200 mg/kg/dag (vilket gav exponeringar på cirka 11 respektive 7 gånger de som erhålls med den maximala rekommenderade dosen för människa av ivakaftor-komponenten av Orkambi, baserat på summerade AUC för ivakaftor och dess metaboliter extrapolerat från dag 90-exponeringar vid dosen 150 mg/kg/dag i 6-månadersstudien av toxicitet vid upprepad dosering och exponeringar på dag 17 under dräktighet i pilotstudien av embryonal- och fosterutveckling på denna art), när honråttor doserades före och under tidig graviditet. Ingen effekt på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor observerades vid ≤ 100 mg/kg/dag (vilket gav exponeringar på cirka 8 respektive 5 gånger de som erhålls med den maximala rekommenderade dosen för människa av ivakaftor-komponenten av Orkambi, baserat på summerade AUC för ivakaftor och dess metaboliter extrapolerat från dag 90-exponeringar vid dosen 100 mg/kg/dag i 6-månadersstudien av toxicitet vid upprepad dosering och exponeringar på dag 17 under dräktighet i studien av embryonal- och fosterutveckling på denna art). Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Peri- och postnatal utveckling

Ivakaftor orsakade inga utvecklingsdefekter hos avkomman till dräktiga råttor som doserats oralt från dräktigheten till och med födelsen och avvänjningen med 100 mg/kg/dag. Doser över 100 mg/kg/dag ledde till index för överlevnad och laktering som var 92 % respektive 98 % av kontrollvärdena, liksom till minskad kroppsvikt hos ungarna.

Juvenila djur

Grå starr observerades hos juvenila råttor som doserades med ivakaftor med 0,32 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid samadministrering med lumakaftor i form av Orkambi. Grå starr observerades inte hos foster från honråttor som behandlats under organogenesskedet av fosterutvecklingen, hos råttungar som exponerats i viss grad genom modersmjölken före avvänjning och i studier av toxicitet

vid upprepad dosering med ivakaftor. Det är oklart vilken potentiell signifikans dessa fynd har för människa.

Lumakaftor och ivakaftor

Studier av toxicitet vid upprepad dosering med samadministrering av lumakaftor och ivakaftor påvisade ingen särskild risk för människa avseende potential för additiv eller synergistisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosesuccinat
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Hölje

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Karmin (E120)
Briljantblått FCF aluminiumlack (E133)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Tryckfärg

Shellack
Järnoxid svart (E172)
Propenglykol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter
3 år

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter
4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av polyklortrifluoroeten (PCTFE)/polyvinylklorid (PVC) med pappersfodrad aluminiumförlutning.

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Förpackning innehållande 112 filmdragerade tabletter (4 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Förpackning innehållande 28 filmdragerade tabletter.

Multiförpackning innehållande 56 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).

Multiförpackning innehållande 112 filmdragerade tabletter (4 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/002
EU/1/15/1059/003
EU/1/15/1059/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 100 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 150 mg lumakaftor och 188 mg ivakaftor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat

Vita till benvita granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orkambi granulat är indicerade för behandling av cystisk fibros (CF) hos barn från 2 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Orkambi bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av *F508del*-mutationen i båda allelerna av *CFTR*-genen.

Dosering

För rekommendationer om standarddosering, se tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderad dos av Orkambi hos patienter från 2 år och äldre

Ålder	Dos av Orkambi	Total daglig dos
2 till 5 år och som väger mindre än 14 kg	En dospåse lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg var 12:e timme	lumakaftor 200 mg/ ivakaftor 250 mg
2 till 5 år och som väger 14 kg eller mer	En dospåse lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg var 12:e timme	lumakaftor 300 mg/ ivakaftor 376 mg
6 år och äldre	Se produktresumén för Orkambi tabletter för mer information	

Orkambi ska tas i samband med mat som innehåller fett. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska intas strax före eller efter doseringen (se avsnitt 5.2).

Glömd dos

Om det har gått mindre än 6 timmar sedan den glömda dosen ska den schemalagda dosen Orkambi tas i samband med mat som innehåller fett. Om det har gått mer än 6 timmar ska patienten anvisas att vänta till nästa schemalagda dos. Patienten ska inte ta en dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Ingen dosjustering behövs när CYP3A-hämmare sätts in hos patienter som tar Orkambi. När Orkambi sätts in hos patienter som tar starka CYP3A-hämmare ska dosen emellertid sänkas till en dospåse (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 2 till 5 år och som väger mindre än 14 kg; lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg för patienter 2 till 5 år och som väger 14 kg eller mer) varannan dag under första veckan i behandlingen för att möjliggöra induktionseffekten vid steady state för lumakaftor. Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen.

Om Orkambi avbryts under mer än en vecka och därefter återinsätts medan starka CYP3A-hämmare tas, ska Orkambidosen sänkas till en dospåse (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg för patienter 2 till 5 år och som väger mindre än 14 kg; lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg för patienter 2 till 5 år och som väger 14 kg eller mer) varannan dag under första behandlingsveckan vid återinsättande. Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen (se avsnitt 4.5).

Speciella populationer

Äldre

Säkerhet och effekt för Orkambi för patienter som är 65 år och äldre har inte utvärderats.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid användning av Orkambi till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min.) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas en reducerad dos.

Det finns ingen erfarenhet av att använda Orkambi till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C), men exponeringen förväntas vara högre än hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Därför bör Orkambi användas med försiktighet med en reducerad dos efter det att man vägt riskerna mot fördelarna (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

För dosjusteringar för patienter med nedsatt leverfunktion, se tabell 2.

Tabell 2: Rekommendationer om dosjusteringar för patienter med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion	Dosjustering	Total daglig dos
Lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A)	Ingen dosjustering	<i>För patienter 2 till 5 år och <14 kg</i> lumakaftor 200 mg + ivakaftor 250 mg <i>För patienter 2 till 5 år och ≥14 kg</i> lumakaftor 300 mg + ivakaftor 376 mg
Måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B)	1 dospåse varje morgon och 1 dospåse på kvällen varannan dag	<i>För patienter 2 till 5 år och <14 kg</i> Dag 1: lumakaftor 200 mg + ivakaftor 250 mg Dag 2: lumakaftor 100 mg + ivakaftor 125 mg <i>För patienter 2 till 5 år och ≥14 kg</i> Dag 1: lumakaftor 300 mg + ivakaftor 376 mg Dag 2: lumakaftor 150 mg + ivakaftor 188 mg
Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C)	1 dospåse per dag eller mer sällan	<i>För patienter 2 till 5 år och <14 kg</i> lumakaftor 100 mg + ivakaftor 125 mg <i>För patienter 2 till 5 år och ≥14 kg</i> lumakaftor 150 mg + ivakaftor 188 mg

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Orkambi för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

För oral användning.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Hela innehållet i en dospåse med granulat ska blandas med en tesked (5 ml) åldersanpassad, mjuk mat eller vätska och blandningen ska konsumeras omedelbart. Några exempel på mjuk mat är mosad frukt, smaksatt yoghurt, och mjölk eller juice. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Blandningen har visats vara stabil i en timme och ska därför intas under denna tid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med CF som är heterozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Lumakaftor/ivakaftor har inte effekt för patienter med CF som har F508del-mutationen i en allel plus en andra allel med en mutation som förutspås leda till utebliven CFTR-produktion eller som inte svarar på ivakaftor *in vitro* (se avsnitt 5.1).

Patienter med CF som har en klass III-defekt (block in gating) i *CFTR*-genen

Lumakaftor/ivakaftor har inte studerats på patienter med CF som har en klass III-defekt (block in gating) i en allel i *CFTR*-genen, med eller utan *F508del*-mutationen i den andra allelen. Eftersom exponeringen för ivakaftor reduceras mycket kraftigt vid dosering i kombination med lumakaftor ska lumakaftor/ivakaftor inte användas till dessa patienter.

Respiratoriska händelser

Respiratoriska händelser (t.ex. obehag i bröstet, dyspné och onormal andning) var vanligare under inledningen av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Allvarliga respiratoriska händelser sågs oftare hos patienter med procent förväntat FEV₁ (ppFEV₁) <40 och kan leda till behandlingsavbrott. Den kliniska erfarenheten av patienter med ppFEV₁ <40 är begränsad och ytterligare övervakning av dessa patienter rekommenderas under behandlingens inledningsskede (se avsnitt 4.8). En kortvarig minskning i FEV₁ har även observerats hos vissa patienter efter insättande av lumakaftor/ivakaftor. Det finns ingen erfarenhet av att inleda behandling med lumakaftor/ivakaftor hos patienter med lungexacerbation och att sätta in behandling hos patienter med en lungexacerbation är inte tillrådligt.

Effekt på blodtryck

Förhöjt blodtryck har observerats hos vissa patienter som behandlats med lumakaftor/ivakaftor. Blodtrycket bör kontrolleras regelbundet hos alla patienter under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Patienter med avancerad leversjukdom

Onormal leverfunktion, inklusive avancerad leversjukdom, kan föreligga hos patienter med CF. Försämring av leverfunktionen hos patienter med avancerad leversjukdom har rapporterats. Dekompenserad leverfunktion, inklusive leversvikt med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter med CF med befintlig cirros med portal hypertoni som får lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor bör användas med försiktighet till patienter med avancerad leversjukdom och endast om nytta förväntas uppväga riskerna. Om lumakaftor/ivakaftor används till dessa patienter bör de övervakas noga efter att behandlingen inletts och dosen bör reduceras (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Hepatobiliära händelser

Förhöjda transaminaser har rapporterats som vanliga hos patienter med CF som får lumakaftor/ivakaftor. I vissa fall har dessa förhöjningar varit förknippade med samtidiga förhöjningar av totalt serumbilirubin. Transaminasförhöjningar observerades oftare hos pediatrika patienter än hos vuxna patienter. Bland olika ålderskohorter med pediatrika patienter har transaminasförhöjningar observerats mer frekvent hos patienter mellan 2 och 5 år än hos patienter mellan 6 och 11 år (se avsnitt 4.8).

Eftersom ett samband med leverskada inte går att utesluta rekommenderas leverfunktionstester (ALAT, ASAT och bilirubin) innan behandling inleds med lumakaftor/ivakaftor, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För patienter med anamnes på förhöjning av ALAT, ASAT eller bilirubin bör tätare övervakning övervägas.

Vid betydande förhöjningar av ALAT eller ASAT, med eller utan förhöjt bilirubin (antingen ALAT eller ASAT >5 x övre normalgränsen [ULN] eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN och/eller klinisk gulsot) bör behandlingen med lumakaftor/ivakaftor avbrytas och värdena följas noga med laborietester tills de har återgått till det normala. En fullständig utredning av möjliga orsaker ska genomföras och patienterna följas upp noggrant avseende det kliniska förloppet. När transaminasvärdena är normala igen ska nytta och riskerna med att återuppta doseringen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Interaktioner med läkemedel

CYP3A-substrat

Lumakaftor är en stark inducerare av CYP3A. Samadministrering med känsliga CYP3A-substrat eller CYP3A-substrat med ett snävt terapeutiskt index rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Hormonella preventivmedel, inklusive orala, injicerbara, transdermala och implanterbara, är inte tillförlitliga vid samadministrering med Orkambi (se avsnitt 4.5).

Starka CYP3A-inducerare

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Därför rekommenderas inte samadministrering med starka CYP3A-inducerare (t.ex. rifampicin och johannesört [*Hypericum perforatum*]) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid användning av lumakaftor/ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Grå starr

Fall av icke-medfödd grumling i ögats lins utan synpåverkan har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med lumakaftor/ivakaftor och ivakaftor som monoterapi. Även om andra riskfaktorer förelåg i vissa fall (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) går det inte att utesluta att ivakaftor kan tillskrivas en viss risk (se avsnitt 5.3). Oftalmologisk undersökning rekommenderas för pediatrika patienter vid behandlingsstart med lumakaftor/ivakaftor och som uppföljningskontroll.

Patienter efter organtransplantation

Lumakaftor/ivakaftor har inte undersökts hos patienter med CF som har genomgått organtransplantation. Därför rekommenderas inte användning till transplanterade patienter. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med immunsuppressiva medel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på exponering och indicerade doser anses interaktionsprofilen vara densamma för alla styrkor och läkemedelsformer.

Lumakaftor är en stark CYP3A-inducerare och ivakaftor är en svag CYP3A-hämmare när de ges som monoterapi. Det finns potential för att andra läkemedel påverkar lumakaftor/ivakaftor när de administreras samtidigt, och även för att lumakaftor/ivakaftor påverkar andra läkemedel.

Andra läkemedels potential att påverka lumakaftor/ivakaftor

CYP3A-hämmare

Samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med itraconazol, en stark CYP3A-hämmare, påverkade inte exponeringen för lumakaftor men ökade exponeringen för ivakaftor 4,3 gånger. På grund av lumakaftors inducerande verkan på CYP3A vid steady state förväntas nettoexponeringen för ivakaftor vid samadministrering med en CYP3A-hämmare inte överstiga den vid frånvaro av lumakaftor vid en dos på 150 mg var tolfte timme, den godkända dosen vid monoterapi med ivakaftor.

Ingen dosjustering krävs när behandling med CYP3A-hämmare inleds på patienter som tar lumakaftor/ivakaftor. När behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds på patienter som tar starka CYP3A-hämmare ska dosen dock justeras (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning tillsammans med medelstarka eller svaga CYP3A-hämmare.

CYP3A-inducerare

Samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, hade minimal inverkan på exponeringen för lumakaftor men minskade exponeringen för ivakaftor (AUC) med 57 %. Därför rekommenderas inte samadministrering av lumakaftor/ivakaftor med starka CYP3A-inducerare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Ingen dosjustering rekommenderas vid användning tillsammans med medelstarka eller svaga CYP3A-hämmare.

Lumakaftors/ivakaftors potential att påverka andra läkemedel

CYP3A-substrat

Lumakaftor är en stark CYP3A-inducerare. Ivakaftor som ges som monoterapi är en svag CYP3A-hämmare. Nettoeffekten av behandling med lumakaftor/ivakaftor förväntas vara en kraftig CYP3A-inducering. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor och CYP3A-substrat minska exponeringen för dessa substrat (se avsnitt 4.4).

P-gp-substrat

In vitro-studier tyder på att lumakaftor har potential att både hämma och inducera P-gp. Dessutom visade en klinisk studie med ivakaftor som monoterapi att ivakaftor är en svag P-gp-hämmare. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor och P-gp-substrat (t.ex. digoxin) förändra exponeringen för dessa substrat.

CYP2B6- och CYP2C-substrat

Interaktion med CYP2B6- och CYP2C-substrat har inte undersökts *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på att lumakaftor har potential att inducera CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, men även hämning av CYP2C8 och CYP2C9 har observerats *in vitro*. Dessutom tyder *in vitro*-studier på att ivakaftor kan hämma CYP2C9. Därför kan samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor förändra (dvs. antingen öka eller minska) exponeringen för CYP2C8- och CYP2C9-substrat, minska exponeringen för CYP2C19-substrat och väsentligt minska exponeringen för CYP2B6-substrat.

Lumakaftors/ivakaftors potential att interagera med transportörer

Experiment *in vitro* visar att lumakaftor är ett substrat för BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Samtidig administrering av Orkambi och läkemedel som hämmar BCRP kan öka koncentrationen av lumakaftor i plasma. Lumakaftor hämmar de organiska anjoniska transportörerna (OAT) 1 och 3. Lumakaftor och ivakaftor är BCRP-hämmare. Samtidig administrering av Orkambi och läkemedel som är substrat för OAT1/3 och BCRP-transport kan öka plasmakoncentrationerna av sådana läkemedel. Lumakaftor och ivakaftor är inte hämmare av OATP1B1, OATP1B3 och organiska katjontransportörer (OCT) 1 och 2. Ivakaftor är inte en hämmare av OAT1 och OAT3.

Fastställda och andra potentiellt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner

Tabell 3 visar den fastställda eller predicerade effekten av lumakaftor/ivakaftor på andra läkemedel och effekten av andra läkemedel på lumakaftor/ivakaftor. Den information som rapporteras i tabell 3 kommer huvudsakligen från *in vitro*-studier. De rekommendationer som ges under "Klinisk kommentar" i tabell 3 bygger på läkemedelsinteraktionsstudier, klinisk relevans eller interaktioner som prediceras på grund av elimineringsvägarna. De läkemedelsinteraktioner som har störst klinisk relevans listas först.

Tabell 3: Fastställda och andra potentiellt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner – dosrekommendationer för användning av lumakaftor/ivakaftor tillsammans med andra läkemedel

Läkemedelsklass för samtidig användning: den aktiva substansens namn	Effekt	Klinisk kommentar
Läkemedel med störst klinisk relevans för samtidig användning		
Antiallergika: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast På grund av induktion av CYP3A/2C8/2C9 av LUM	Ingen dosjustering av montelukast rekommenderas. Lämplig och rimlig klinisk övervakning ska tillämpas vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för montelukast, vilket kan reducera dess effekt.
fexofenadin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ fexofenadin På grund av induktion eller inhibition av P-gp	Dosjustering av fexofenadin kan krävas för att önskad klinisk effekt ska uppnås. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för fexofenadin.
Antibiotika: klaritromycin, telitromycin	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av klaritromycin, telitromycin ↓ klaritromycin, telitromycin På grund av induktion av CYP3A av LUM	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas när behandling med klaritromycin eller telitromycin inleds till patienter som tar lumakaftor/ivakaftor. Dosen lumakaftor/ivakaftor bör reduceras till en dospåse varannan dag under den första behandlingsveckan när behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds till patienter som tar klaritromycin eller telitromycin. Ett alternativ till dessa antibiotika, såsom azitromycin, bör övervägas. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för klaritromycin och telitromycin, vilket kan reducera deras effekt.

<p>erytromycin</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av erytromycin</p> <p>↓ erytromycin På grund av induktion av CYP3A av LUM</p>	<p>Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas vid samadministrering med erytromycin.</p> <p>Ett alternativ till erytromycin, såsom azitromycin, bör övervägas. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för erytromycin, vilket kan reducera dess effekt.</p>
<p>Antikonvulsiva: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin</p>	<p>↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av dessa antikonvulsiva</p> <p>↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin På grund av induktion av CYP3A av LUM</p>	<p>Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antikonvulsiva rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor och antikonvulsiva kan minska signifikant, vilket kan reducera effekten av de båda aktiva substanserna.</p>
<p>Antimykotika: itrazonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av dessa antimykotika</p> <p>↓ itrazonazol, ketokonazol, vorikonazol På grund av induktion av CYP3A av LUM</p> <p>↓ posakonazol På grund av induktion av UGT av LUM</p>	<p>Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas när behandling med dessa antimykotika inleds till patienter som tar lumakaftor/ivakaftor.</p> <p>Dosen lumakaftor/ivakaftor bör reduceras till en dospåse varannan dag under den första behandlingsveckan när behandling med lumakaftor/ivakaftor inleds till patienter som tar dessa antimykotika.</p> <p>Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antimykotika rekommenderas inte. Patienter ska övervakas noga för genombrott av svampinfektioner om sådana läkemedel behövs. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa antimykotika, vilket kan reducera deras effekt.</p>

<p>flukonazol</p>	<p>↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av flukonazol</p> <p>↓ flukonazol På grund av induktion av LUM; flukonazol elimineras primärt genom utsöndring via njurarna som oförändrat läkemedel. En blygsam minskning av exponeringen för flukonazol har dock observerats med starka inducerare</p>	<p>Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas vid samadministrering med flukonazol.</p> <p>En högre dos flukonazol kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för flukonazol, vilket kan reducera dess effekt.</p>
<p>Antiinflammatoriska: ibuprofen</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen På grund av induktion av CYP3A/2C8/2C9 av LUM</p>	<p>En högre dos ibuprofen kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för ibuprofen, vilket kan reducera dess effekt.</p>
<p>Antimykobakteriella medel: rifabutin, rifampicin*, rifapentin</p>	<p>↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av antimykobakteriella medel</p> <p>↓ rifabutin På grund av induktion av CYP3A av LUM</p> <p>↔ rifampicin, rifapentin</p>	<p>Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antimykobakteriella medel rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor minskar, vilket kan reducera effekten av lumakaftor/ivakaftor.</p> <p>En högre dos rifabutin kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för rifabutin, vilket kan reducera dess effekt.</p>

Bensodiazepiner: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam På grund av induktion av CYP3A av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa bensodiazepiner rekommenderas inte. Lumakaftor/ivakaftor minskar exponeringen för midazolam och triazolam, vilket kan reducera deras effekt.
Hormonella antikonceptionsmedel: etinylestradiol, noretindron och andra progestogener	↓ etinylestradiol, noretindron och andra progestogener På grund av induktion av CYP3A/UGT av LUM	Hormonella preventivmedel, inklusive orala, injicerbara, transdermala och implanterbara, är inte tillförlitliga vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för hormonella antikonceptionsmedel, vilket kan reducera deras effekt.
Immunsuppressiva läkemedel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (används efter organtransplantation)	↔ LUM, IVA ↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus På grund av induktion av CYP3A av LUM	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa immunsuppressiva läkemedel rekommenderas inte. Lumakaftor/ivakaftor minskar exponeringen för dessa immunsuppressiva medel, vilket kan reducera deras effekt. Användning av lumakaftor/ivakaftor till patienter som har genomgått organtransplantation har inte studerats.
Protonpumpshämmare: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol På grund av induktion av CYP3A/2C19 av LUM	En högre dos av dessa protonpumpshämmare kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa protonpumpshämmare, vilket kan reducera deras effekt.
Växtbaserade läkemedel: johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA På grund av induktion av CYP3A av johannesört	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med johannesört rekommenderas inte. Exponeringen för ivakaftor minskar, vilket kan reducera effekten av lumakaftor/ivakaftor.
Andra samtidigt administrerade läkemedel av klinisk betydelse		
Antiarytmika: digoxin	↔ LUM, IVA ↑ eller ↓ digoxin På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp	Serumkoncentrationen av digoxin ska övervakas och dosen ska titreras så att önskad klinisk effekt uppnås. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för digoxin.

<p>Antikoagulantia: dabigatran</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ eller ↓ dabigatran På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp</p>	<p>Lämplig klinisk övervakning bör tillämpas vid samadministrering med lumakaftor/ivakaftor. Dosjustering av dabigatran kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för dabigatran.</p>
<p>warfarin</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ eller ↓ warfarin På grund av potentiell induktion eller hämning av CYP2C9 av LUM</p>	<p>Den internationella normaliserade kvoten (INR) bör övervakas när warfarin behöver samadministreras med lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för warfarin.</p>
<p>Antidepressiva: citalopram, escitalopram, sertralin</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ citalopram, escitalopram, sertralin På grund av induktion av CYP3A/2C19 av LUM</p>	<p>En högre dos av dessa antidepressiva kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för dessa antidepressiva, vilket kan reducera deras effekt.</p>
<p>bupropion</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ bupropion På grund av induktion av CYP2B6 av LUM</p>	<p>En högre dos bupropion kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för bupropion, vilket kan reducera dess effekt.</p>
<p>Kortikosteroider, systemiska: metylprednisolon, prednison</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ metylprednisolon, prednison På grund av induktion av CYP3A av LUM</p>	<p>En högre dos av dessa systemiska kortikosteroider kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för metylprednisolon och prednison, vilket kan reducera deras effekt.</p>
<p>H2-blockerare: ranitidin</p>	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ eller ↓ ranitidin På grund av potentiell induktion eller hämning av P-gp</p>	<p>Dosjustering av ranitidin kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan förändra exponeringen för ranitidin.</p>

Orala hypoglykemika:

repaglinid

↔ LUM, IVA

↓ repaglinid
På grund av
induktion av
CYP3A/2C8 av
LUM

En högre dos repaglinid kan krävas för att få
önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan
minska exponeringen för repaglinid, vilket kan
reducera dess effekt.

Not: ↑ = ökning, ↓ = minskning, ↔ = ingen förändring, LUM = lumakaftor, IVA = ivakaftor.

* Baserat på kliniska läkemedelsinteraktionsstudier. Alla övriga interaktioner som visas är predicerade.

Falskt positiva urinprovsresultat avseende THC

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovsresultat avseende tetrahydrokannabinol (THC) hos patienter som får Orkambi. En alternativ metod för verifiering av resultat bör övervägas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amningGraviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (färre än 300 graviditetsutfall) från användningen av lumakaftor/ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier med lumakaftor och ivakaftor visar inga direkta eller indirekta skadliga utvecklings- och reproduktionstoxikologiska effekter. Effekter observerades endast med ivakaftor vid doser som var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av lumakaftor/ivakaftor under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med lumakaftor/ivakaftor.

Amning

Det är okänt om lumakaftor/metaboliter och/eller ivakaftor/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska data från djur har visat utsöndring av både lumakaftor och ivakaftor i mjölk hos digivande honråttor. Det kan inte uteslutas att en risk som sådan föreligger för barn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med lumakaftor/ivakaftor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Lumakaftor hade ingen effekt på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor. Ivakaftor hade en negativ inverkan på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor. Ingen effekt på parametrarna för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor observerades vid ≤100 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ivakaftor, som är en av de aktiva substanserna i Orkambi, har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ivakaftor kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8).

Patienter som får yrsel medan de tar Orkambi ska uppmanas att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen försvinner.

4.8 BiverkningarSammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter från 12 år och äldre som fått lumakaftor/ivakaftor i sammanslagna, placebokontrollerade, fas 3-studier var dyspné (14,0 % jämfört med 7,8 % med placebo), diarré (11,0 % jämfört med 8,4 % med placebo) och illamående (10,2 % jämfört med 7,6 % med placebo).

Allvarliga biverkningar förekom hos minst 0,5 % av patienterna, inklusive hepatobiliära händelser, t.ex. förhöjda transaminaser, kolestatisk hepatit och leverencefalopati.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som sågs i de placebokontrollerade studierna i fas 3 under 24 veckor (prövning 1 och 2) hos patienter från 12 år och äldre och från en placebokontrollerad studie under 24 veckor hos patienter mellan 6 och 11 år (prövning 7), som är homozygota för *F508del*-mutation i *CFTR*-genen redovisas i tabell 4 och listas per organsystemklass, frekvens och biverkningar. Även biverkningar som observerades med enbart ivakaftor anges i tabell 4. Frekvenserna definieras enligt MedDRA-klassificeringen som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och hos patienter som behandlades med enbart ivakaftor

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	mycket vanliga	Nasofaryngit*
	vanliga	Övre luftvägsinfektion, rinit
Blodkärll	mindre vanliga	Hypertoni
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel*
	mindre vanliga	Leverencefalopati†
Öron och balansorgan	vanliga	Ont i öronen*, obehag från öronen*, tinnitus*, hyperemi i tympaniska membranet*, vestibulär sjukdom*
	mindre vanliga	Lock för örat*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket vanliga	Nästäppa, dyspné, produktiv hosta, ökad sputumproduktion
	vanliga	Onormal andning, orofaryngal smärta, bihålebesvär*, rinorré, faryngalt erytem*
Magtarmkanalen	mycket vanliga	Magsmärtor*, smärta i övre delen av buken, diarré, illamående
	vanliga	Flatulens, kräkningar
Lever och gallvägar	vanliga	Transaminasförhöjningar
	mindre vanliga	Kolestatisk hepatit‡
Hud och subkutan vävnad	vanliga	Hudutslag
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	vanliga	Oregelbunden menstruation, dysmenorré, metrorragi, knöl i bröstet*
	mindre vanliga	Menorragi, amenorré, polymenorré, bröstinflammation*, gynekomasti*, bröstvärtebesvär*, smärta i bröstvårtorna*, oligomenorré
Undersökningar	mycket vanliga	Bakterier i sputum*
	vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod
	mindre vanliga	Förhöjt blodtryck

*Biverkningar och frekvenser observerade hos patienter i kliniska studier med monoterapi med ivakaftor (en komponent av Orkambi).

† 1 patient av 738

‡ 2 patienter av 738

Säkerhetsdata från 1 029 patienter i åldern 12 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i upp till ytterligare 96 veckor i överföringsstudien av långsiktig säkerhet och effekt (prövning 3) motsvarade dem från de 24-veckors placebokontrollerade studierna (se avsnitt 5.1).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hepatobiliära händelser

Under prövning 1 och 2 var incidensen av maximala transaminasvärden (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 0,8 %, 2,0 % och 5,2 % samt 0,5 %, 1,9 % och 5,1 % hos lumakaftor/ivakaftor-respektive placebobehandlade patienter. Incidensen av transaminasrelaterade biverkningar var 5,1 % och 4,6 % hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienter respektive dem som fick placebo. Sju patienter som fick lumakaftor/ivakaftor fick leverrelaterade allvarliga biverkningar med förhöjda transaminaser, inklusive 3 med samtidig förhöjning av totalt bilirubin. Efter utsättning av lumakaftor/ivakaftor återgick leverfunktionstesterna till baslinjen eller förbättrades betydligt hos alla patienter (se avsnitt 4.4).

Bland de 7 patienter med befintlig cirros och/eller portal hypertoni som fick lumakaftor/ivakaftor i de placebokontrollerade fas 3-studierna observerades försämrad leverfunktion med förhöjning av ALAT, ASAT och bilirubin samt leverencefalopati hos en patient. Händelsen inträffade inom 5 dygn från behandlingsstart och symtomen gick tillbaka efter att lumakaftor/ivakaftor hade satts ut (se avsnitt 4.4).

Efter godkännandet för försäljning har fall av dekompenenserad leverfunktion inklusive leversvikt med dödlig utgång rapporterats hos patienter med CF med befintlig cirros med portal hypertoni som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (se avsnitt 4.4).

Respiratoriska händelser

Under prövning 1 och 2 var incidensen av andningsrelaterade biverkningar (t.ex. obehag i bröstet, dyspné och onormal andning) 26,3 % hos de lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienterna jämfört med 17,0 % hos de patienter som fick placebo. Incidensen av dessa händelser var högre hos patienter med lägre FEV₁ före behandling. Cirka tre fjärdedelar av händelserna började under den första behandlingsveckan, och hos de flesta av patienterna gick symtomen tillbaka utan att doseringen behövde avbrytas. De flesta händelserna var lindriga eller medelsvåra, var inte allvarliga och ledde inte till behandlingsavbrott (se avsnitt 4.4).

Under en 24-veckors öppen klinisk studie i fas 3b (prövning 5) på 46 patienter i åldrarna 12 år och äldre med avancerad lungsjukdom (ppFEV₁ <40) [genomsnittligt ppFEV₁ 29,1 vid baslinjen (intervall: 18,3 till 42,0)], var incidensen av respiratoriska händelser 65,2 %. I undergruppen med 28 patienter där behandlingen inleddes med full dos av lumakaftor/ivakaftor (2 tabletter var 12:e timme) var incidensen 71,4 %, och hos de 18 patienter där behandlingen inleddes med en reducerad dos av lumakaftor/ivakaftor (1 tablett var 12:e timme i upp till 2 veckor och därefter höjning till full dos) var incidensen 55,6 %. Av de patienter där behandlingen inleddes med full dos av lumakaftor/ivakaftor fick en patient en allvarlig respiratorisk händelse, tre patienter fick senare sin dos reducerad och för tre patienter sattes behandlingen ut. Inga allvarliga respiratoriska händelser, dosreduktioner eller utsättningar av behandlingen observerades hos patienter där behandlingen inleddes med halva dosen (se avsnitt 4.4).

Menstruationsrubbingar

Under prövning 1 och 2 var incidensen av kombinerade händelser med menstruationsrubbingar (amenorré, dysmenorré, menorrhagi, oregelbunden menstruation, metrorragi, oligomenorré och polymenorré) 9,9 % hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade kvinnliga patienter och 1,7 % hos placebobehandlade kvinnor. De menstruationsrelaterade händelserna inträffade oftare i den undergrupp kvinnliga patienter som tog hormonella preventivmedel (25,0 %) jämfört med hos patienter som inte tog hormonella preventivmedel (3,5 %) (se avsnitt 4.5). De flesta av dessa reaktioner var lindriga eller medelsvåra och inte allvarliga. Hos lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienter gick cirka två tredjedelar av dessa reaktioner tillbaka. Medeldurationen var 10 dagar.

Förhöjt blodtryck

Under prövning 1 och 2 rapporterades biverkningar relaterade till förhöjt blodtryck (t.ex. hypertoni och förhöjt blodtryck) hos 0,9 % (7/738) av de patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och hos inga av de patienter som fick placebo.

Hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (genomsnittligt baslinjetryck på 114 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt) var den största ökningen från baslinjen av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 3,1 mmHg respektive 1,8 mmHg. Hos patienter som fick placebo (genomsnittligt baslinjetryck på 114 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt) var den största ökningen från baslinjen av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 0,9 mmHg respektive 0,9 mmHg.

Andelen patienter som hade ett systoliskt blodtrycksvärde på >140 mmHg eller ett diastoliskt blodtrycksvärde på >90 mmHg vid minst två tillfällen var 3,4 % respektive 1,5 % hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor, jämfört med 1,6 % respektive 0,5 % hos patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhetsdata utvärderades hos 60 patienter mellan 2 och 5 år, 161 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6, 7 och 8) och hos 194 patienter mellan 12 och 17 år med CF som är homozygota för *F508del*-mutationen och som fick lumakaftor/ivakaftor i kliniska studier. Patienter mellan 12 och 17 år ingick i prövning 1 och 2.

Säkerhetsprofilen för dessa pediatrika patienter överensstämde generellt med den för vuxna patienter.

Långsiktiga säkerhetsdata från en förlängd överföringsstudie under 96 veckor, där 57 patienter 2 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen deltog, stämde generellt överens med den tidigare 24-veckorsstudien på patienter mellan 2 och 5 år (prövning 8) och säkerhetsdata för patienter mellan 6 och 11 år.

Långsiktiga säkerhetsdata från en förlängd överföringsstudie under 96 veckor, där 239 patienter 6 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (prövning 9) deltog, stämde generellt överens med de tidigare 24-veckorsstudierna på patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6 och prövning 7).

Ytterligare biverkningar från prövning 6 finns i tabell 4.

Beskrivning av utvalda biverkningar för pediatrika patienter mellan 2 och 11 år

Hepatobiliära händelser

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor på 58 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 6) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 5,3 %, 8,8 % och 19,3 %. Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på >2 x ULN. Doseringen av lumakaftor/ivakaftor bibehölls eller återupptogs med tillfredsställande resultat efter avbrott hos alla patienter med transaminasförhöjningar, förutom hos 1 patient som avbröt behandlingen permanent.

Under den placebokontrollerade kliniska studien i fas 3 under 24 veckor på 204 patienter mellan 6 och 11 år (prövning 7) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 1,0 %, 4,9 % och 12,6 % hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och 2,0 %, 3,0 % och 7,9 % hos de placebobehandlade patienterna. Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på >2 x ULN. Två patienter i lumakaftor/ivakaftor-gruppen och två patienter i placebogruppen avbröt behandlingen permanent på grund av transaminasförhöjningar.

Under den öppna kliniska studien i fas 3 på 24 veckor på 60 patienter mellan 2 och 5 år (prövning 8) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) >8, >5 och >3 x ULN 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) och 15,0 % (9/60). Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på >2 x ULN. Tre patienter avbröt behandlingen med lumakaftor/ivakaftor permanent på grund av transaminasförhöjningar.

Respiratoriska händelser

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor (prövning 6) på 58 patienter mellan 6 och 11 år (medelbaslinje-ppFEV₁ var 91,4) var incidensen för respiratoriska biverkningar 6,9 % (4/58).

Under den placebokontrollerade kliniska studien i fas 3 under 24 veckor (prövning 7) på patienter mellan 6 och 11 år (medelbaslinje-ppFEV₁ var 89,8) var incidensen för respiratoriska biverkningar 18,4 % hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor och 12,9 % hos placebopatienterna. En nedgång i ppFEV₁ vid insättande av behandling observerades under periodiska spirometribedömningar efter dos. Den absoluta förändringen från innan dosen vid 4 till 6 timmar efter dos var -7,7 på dag 1 och -1,3 på dag 15 hos patienterna som behandlades med lumakaftor/ivakaftor. Nedgången efter dos löstes vid vecka 16.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av lumakaftor/ivakaftor. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar och observation av patientens kliniska status.

Biverkningar som uppträdde med en ökad incidens på ≥ 5 % under den supratherapeutiska dosperioden jämfört med den terapeutiska dosperioden var huvudvärk, generaliserat hudutslag och förhöjt transaminas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX30

Verkningsmekanism

CFTR-protein är en kloridjonkanal som finns på ytan av epitelceller i flera organ. *F508del*-mutationen påverkar CFTR-proteinet på flera sätt, primärt genom att orsaka en defekt i bearbetningen och transporten av proteinet i cellen som minskar mängden CFTR på cellytan. Den lilla mängd *F508del*-CFTR som når cellytan har låg sannolikhet för kanalöppning (defekt gating). Lumakaftor är en CFTR-korrigerare som verkar direkt på *F508del*-CFTR genom att förbättra bearbetning och transport i cellen och därigenom ökar mängden fungerande CFTR vid cellytan. Ivakaftor är en CFTR-förstärkare som underlättar ökad kloridjontransport genom att öka CFTR-proteinets sannolikhet för kanalöppning (eller gating) vid cellytan. Den kombinerade effekten av lumakaftor och ivakaftor är att öka mängden och förbättra funktionen av *F508del*-CFTR vid cellytan, vilket ökar kloridjontransporten. De exakta mekanismerna för hur lumakaftor förbättrar cellens bearbetning och transport av *F508del*-CFTR och för hur ivakaftor potentierar *F508del*-CFTR är inte kända.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

Förändringar av svettklorid som svar på lumakaftor enbart eller i kombination med ivakaftor utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas 2-prövning med patienter med CF från 18 år och äldre. I denna prövning slutförde 10 patienter (homozygota för *F508del*-CFTR-mutationen) behandling med enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme i 28 dagar följt av tillägg av ivakaftor 250 mg var 12:e timme i ytterligare 28 dagar, och 25 patienter (homozygota eller heterozygota för *F508del*) slutförde behandling med placebo. Behandlingsskillnaden mellan enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av svettklorid från baslinjen till dag 28 var statistiskt signifikant vid -8,2 mmol/l (95 % KI: -14; -2). Behandlingsskillnaden mellan kombinationen lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av svettklorid från baslinjen till dag 56 var statistiskt signifikant vid -11 mmol/l (95 % KI: -18; -4).

I prövning 7 (se Klinisk effekt och säkerhet) med patienter mellan 6 och 11 år som var homozygota för *F508del-CFTR*-mutationen var behandlingsskillnaden (LS-medel) av svettklorid för den absoluta förändringen i vecka 24 jämfört med placebo -24,9 mmol/l (nominellt $P < 0,0001$).

Behandlingsskillnaden (LS-medel) av svettklorid för den genomsnittliga absoluta förändringen på dag 15 och i vecka 4 jämfört med placebo var -20,8 mmol/l (95 % KI: -23,4, -18,2; nominellt $P < 0,0001$). I prövning 8 med patienter mellan 2 och 5 år som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen var den genomsnittliga absoluta förändringen inom gruppen av svettklorid från baslinjen i vecka 24 -31,7 mmol/l (95 % KI: -35,7; 27,6). Dessutom var den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från vecka 24 i vecka 26 efter en behandlingsfri (washout) period på 2 veckor (för att utvärdera respons utan läkemedel) en ökning på 33,0 mmol/l (95 % KI: 28,9; 37,1; nominellt $P < 0,0001$), vilket motsvarar en återgång till baslinjen efter washout. Vid vecka 24 hade 16 % av barnen en minskning av svettklorid under 60 mmol/l och inget av barnen under 30 mmol/l.

Förändringar av FEV₁

Även förändringar av ppFEV₁ som svar på lumakaftor enbart eller i kombination med ivakaftor utvärderades i den dubbelblinda placebokontrollerade prövningen i fas 2 på patienter med CF i åldern 18 år och äldre. Behandlingsskillnaden mellan enbart lumakaftor 400 mg var 12:e timme och placebo utvärderad som medelförändring av den absoluta förändringen av ppFEV₁ var -4,6 procentenheter (95 % KI: -9,6; 0,4) från baslinjen till dag 28, 4,2 procentenheter (95 % KI: -1,3; 9,7) från baslinjen till dag 56 och 7,7 procentenheter (95 % KI: 2,6; 12,8, statistiskt signifikant) från dag 28 till dag 56 (efter tillägg av ivakaftor till monoterapi med lumakaftor).

Sänkning av hjärtfrekvens

Under de placebokontrollerade 24-veckorsstudierna i fas 3 observerades en maximal sänkning av genomsnittlig hjärtfrekvens med 6 slag per minut från baslinjen på dag 1 och dag 15 omkring 4 till 6 timmar efter dosering. Efter dag 15 mättes inte hjärtfrekvensen efter dosering i dessa studier. Från och med vecka 4 var förändringen i genomsnittlig hjärtfrekvens före dosering mellan 1 till 2 slag per minut under baslinjen bland patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor. Andelen patienter med hjärtfrekvensvärden på <50 slag per minut under behandling var 11 % för de som fick lumakaftor/ivakaftor, jämfört med 4,9 % för de som fick placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Prövningar med patienter med CF från 12 år och äldre som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Effekten av lumakaftor/ivakaftor hos patienter med CF som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska prövningar med 1 108 kliniskt stabila patienter med CF, i vilka 737 patienter randomiserades till och doserades med lumakaftor/ivakaftor. Patienter i båda prövningarna randomiserades 1:1:1 till att få lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme, lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller placebo. Patienterna tog studieläkemedlet med fettnnehållande mat i 24 veckor utöver sina ordinerade CF-behandlingar (t.ex. bronkdilaterare, inhalationsantibiotika, dornas alfa, och hyperton saltlösning). Patienter från dessa prövningar uppfyllde kriterierna för att rekryteras till en blind förlängningsstudie.

I prövning 1 utvärderades 549 patienter med CF från 12 år och äldre (medelålder 25,1) med procent av förväntat FEV₁ (ppFEV₁) vid screening 40-90 (medel-ppFEV₁ 60,7 vid baslinjen [intervall: 31,1 till 94,0]). I Prövning 2 utvärderades 559 patienter med CF från 12 år och äldre (medelålder 25,0) med procent av förväntat FEV₁ (ppFEV₁) vid screening 40-90 (medel-ppFEV₁ 60,5 vid baslinjen [intervall: 31,3 till 99,8]). Patienter med en historik med kolonisation med organismer såsom *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus* eller som hade 3 eller fler onormala värden på leverfunktionstester (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 x ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 x ULN) exkluderades.

Det primära effektmåttet i båda studierna var den absoluta förändringen av ppFEV₁ från baslinjen vid vecka 24. Andra effektvariabler inkluderade relativ förändring från baslinjen av ppFEV₁, absolut förändring från baslinjen av BMI, absolut förändring från baslinjen av CFQ-R respiratorisk domän, andelen patienter som uppnådde ≥ 5 % relativ förändring från baslinjen av ppFEV₁ vecka 24 samt

antalet lungexacerbationer (inklusive de som krävde sjukhusinläggning eller intravenös antibiotikabehandling) fram till vecka 24.

I båda prövningarna ledde behandling med lumakaftor/ivakaftor till en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ (tabell 5). Den genomsnittliga förbättringen av ppFEV₁ kom snabbt (dag 15) och varade under den 24 veckor långa behandlingsperioden. Dag 15 var behandlingsskillnaden mellan lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo för medelvärdet av den absoluta förändringen (95 % KI) i ppFEV₁ från baslinjen 2,51 procentenheter i de sammanslagna prövningarna 1 och 2 (P<0,0001). Förbättring av ppFEV₁ noterades oberoende av ålder, sjukdomens svårighetsgrad, kön och geografisk region. Fas 3-prövningarna av lumakaftor/ivakaftor inkluderade 81 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen. Behandlingsskillnaden i denna undergrupp var jämförbar med den som observerades hos patienter med ppFEV₁ ≥40. Vecka 24 var behandlingsskillnaden mellan lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och placebo för medelvärdet av den absoluta förändringen (95 % KI) av ppFEV₁ från baslinjen i de sammanslagna prövningarna 1 och 2 3,39 procentenheter (P=0,0382) för patienter med ppFEV₁ <40 och 2,47 procentenheter (P<0,0001) för patienter med ppFEV₁ ≥40.

Tabell 5: Sammanfattning av primära och viktiga sekundära utfall i prövning 1 och prövning 2*

		Prövning 1		Prövning 2		Sammanslagna (prövning 1 och prövning 2)	
		Placebo (n=184)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=187)	Placebo (n=371)	LUM 400 mg var 12:e timme/IVA 250 mg var 12:e timme (n=369)
Absolut förändring av ppFEV₁ vecka 24 (procentenheter)	Behandlings-skillnad	–	2,41 (P=0,0003) [†]	–	2,65 (P=0,0011) [†]	–	2,55 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	–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)
Relativ förändring av ppFEV₁ vecka 24 (%)	Behandlings-skillnad	–	4,15 (P=0,0028) [†]	–	4,69 (P=0,0009) [†]	–	4,4 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	–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)
Absolut förändring av BMI vecka 24 (kg/m²)	Behandlings-skillnad	–	0,13 (P=0,1938)	–	0,36 (P<0,0001) [†]	–	0,24 (P=0,0004)
	Förändring inom gruppen	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)
Absolut förändring av CFQ-R respiratorisk domän vecka 24 (poäng)	Behandlings-skillnad	–	1,5 (P=0,3569)	–	2,9 (P=0,0736)	–	2,2 (P=0,0512)
	Förändring inom gruppen	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)
Andel patienter med ≥5 % relativ förändring av ppFEV₁ vecka 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Oddsquot	–	1,43 (P=0,1208)	–	1,90 (P=0,0032)	–	1,66 (P=0,0013)
Antal lungexacerbationer fram till vecka 24	Antal händelser (frekvens per 48 veckor)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Frekvensförhållande	–	0,66 (P=0,0169)	–	0,57 (P=0,0002)	–	0,61 (P<0,0001)

*I varje studie genomfördes en hierarkisk testprocedur inom varje aktiv behandlingsarm för primära och sekundära effektmått jämfört med placebo. För statistisk signifikans krävdes i varje steg P≤0,0250 samt att även alla tidigare tester uppfyllde denna signifikansnivå.

[†]Indikerar statistisk signifikans bekräftad med den hierarkiska testproceduren.

Vecka 24 var andelen patienter utan lungexacerbationer signifikant högre bland de patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor jämfört med placebo. I den sammanslagna analysen var frekvensförhållandet för exacerbationer fram till vecka 24 hos deltagare som behandlades med

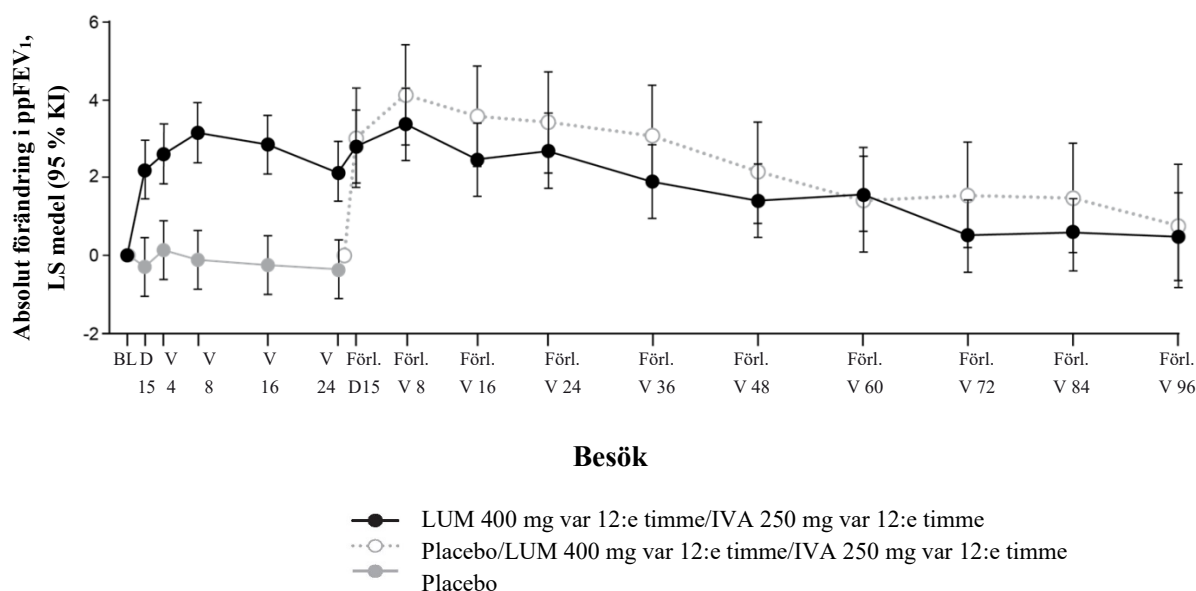
lumakaftor/ivakaftor (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme, n=369) 0,61 (P<0,0001), vilket motsvarade en minskning med 39 % i förhållande till placebo. Händelsefrekvensen per år, annualiserad till 48 veckor, var 0,70 i lumakaftor/ivakaftor-gruppen och 1,14 i placebogruppen. Behandlingen med lumakaftor/ivakaftor minskade signifikant risken för exacerbationer som krävde sjukhusinläggning jämfört med placebo med 61 % (frekvensförhållande=0,39, P<0,0001; händelsefrekvens per 48 veckor 0,17 för lumakaftor/ivakaftor och 0,45 för placebo) och behandlingen lumakaftor/ivakaftor minskade de exacerbationer som krävde intravenös antibiotikabehandling med 56 % (frekvensförhållande=0,44, P<0,0001; händelsefrekvens per 48 veckor 0,25 för lumakaftor/ivakaftor och 0,58 för placebo). Dessa resultat ansågs inte statistiskt signifikanta inom ramen för testningshierarkin för de enskilda studierna.

Överföringsstudie av långsiktig säkerhet och effekt

Prövning 3 var en förlängd överföringsstudie i fas 3 som utfördes på flera olika center med parallella grupper av patienter med CF som inkluderade patienter i åldern 12 år och äldre från prövning 1 och prövning 2. Denna förlängningsstudie var utformad för utvärdering av säkerhet och effekt av långtidsbehandling med lumakaftor/ivakaftor. Av de 1 108 patienter som fick någon behandling i prövning 1 eller prövning 2 doserades 1 029 (93 %) och fick aktiv behandling (lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme) i prövning 3 under upp till ytterligare 96 veckor (dvs. upp till totalt 120 veckor). Den primära effektanalysen av denna förlängningsstudie omfattade data upp till vecka 72 i prövning 3 med en känslighetsanalys som omfattade data upp till vecka 96 i prövning 3.

Patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 1 eller prövning 2 uppvisade en effekt som behölls med hänsyn till baslinjen efter ytterligare 96 veckor i prövning 3. För patienter som övergick från placebo till aktiv behandling sågs samma förändringar som observerades hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 1 eller prövning 2 (se tabell 5). Resultaten från prövning 3 visas i figur 1 och tabell 6.

Figur 1. Absolut förändring från baslinjen i procentuellt förväntat FEV₁ vid varje besök[†]



[†] Från prövning 1, 2 och 3.

Tabell 6: Långsiktig effekt av Lumakaftor/Ivakaftor i prövning 3*

Baslinje och effektmått	Placebo överförd till Lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ Ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=176)**			Lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ Ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=369)†		
	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde
Baslinje ppFEV₁‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolut förändring av ppFEV₁ från baslinjen (procentuell poäng)						
Förlängning vecka 72		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Förlängning vecka 96		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativ förändring av ppFEV₁ från baslinjen (%)						
Förlängning vecka 72		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Förlängning vecka 96		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
BMI vid baslinjen (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolut förändring från baslinjen i BMI (kg/m²)						
Förlängning vecka 72		(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Förlängning vecka 96		(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Poäng i CFQ-R respiratorisk domän vid baslinjen‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolut förändring i poäng i CFQ-R respiratorisk domän						
Förlängning vecka 72		(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Förlängning vecka 96		(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Antal lungexacerbationer (händelser) ** † ***		
Antal händelser per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,69 (0,56; 0,85)	0,65 (0,56; 0,75)
Antal händelser som kräver sjukhusvård per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,30 (0,22; 0,40)	0,24 (0,19; 0,29)
Antal händelser som kräver intravenös antibiotika per patientår (95 % KI) (frekvens per 48 veckor)	0,37 (0,29; 0,49)	0,32 (0,26; 0,38)

*Totalt 82 % (421 av 516 lämpliga patienter) slutförde 72 veckor i denna studie, 42 % slutförde 96 veckor. Majoriteten av patienterna avbröt av andra skäl än säkerhet.

** För patienter som övergick från prövning 1 och 2 (placebo-till-lumakaftor/ivakaftor-grupp) var den totala exponeringen upp till 96 veckor. Uppvisande i gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme stämmer överens med rekommenderad dosering.

*** Händelsefrekvensen per patientår annualiserades till 48 veckor.

† För patienter som övergick från prövning 1 och 2 (lumakaftor/ivakaftor-till-lumakaftor/ivakaftor-grupp) var den totala exponeringen upp till 120 veckor. Uppvisande i gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme stämmer överens med rekommenderad dosering.

‡ Baslinje för gruppen som övergick från placebo till lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme var baslinjen för prövning 3. Baslinje för gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme var baslinjen för prövning 1 och 2.

Prövning med patienter med CF som är heterozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 4 var en dubbelblind, placebokontrollerad fas 2-multicenterstudie med 125 patienter med CF från 18 år och äldre som hade ett ppFEV₁ mellan 40 och 90 och hade F508del-mutationen i en allel plus en andra allel med en mutation som prediceras ge avsaknad av CFTR-produktion eller en CFTR som inte svarar på ivakaftor *in vitro*.

Patienterna fick antingen lumakaftor/ivakaftor (n=62) eller placebo (n=63) utöver sina ordinerade CF-behandlingar. Det primära effektmåttet var förbättring av lungfunktionen fastställd med den absoluta förändringen av ppFEV₁ från baslinjen till dag 56. Behandling med lumakaftor/ivakaftor gav ingen signifikant förbättring av ppFEV₁ jämfört med placebo hos patienter med CF som är heterozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen (behandlingskillnad 0,60 [P=0,5978]) och ingen meningsfull förbättring av BMI eller vikt (se avsnitt 4.4).

Prövningar på patienter med CF mellan 6 och 11 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 7 var en placebokontrollerad klinisk studie i fas 3 under 24 veckor på 204 patienter med CF mellan 6 och 11 år (medel 8,8 år). Prövning 7 utvärderade försökspersoner med lungclearanceindex (LCI_{2,5}) ≥7,5 vid det första screeningbesöket (medel LCI_{2,5} 10,28 vid baslinjen [intervall: 6,55 till 16,38]) och ppFEV₁ ≥70 vid screening (medel ppFEV₁ 89,8 vid baslinjen [intervall: 48,6 till 119,6]). Patienterna fick antingen lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme (n=103) eller placebo (n=101) utöver sina ordinerade CF-behandlingar. Patienter som hade 2 eller flera onormala leverfunktionsprover (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥3 gånger ULN) eller ALAT eller ASAT >5 gånger ULN eller totalt bilirubin >2 gånger ULN uteslöts.

Det primära effektmåttet var absolut förändring av LCI_{2,5} från baslinjen under vecka 24. Huvudsakliga sekundära effektmått omfattade ungefärlig absolut förändring från baslinjen av svettklorid på dag 15 och i vecka 4 och vecka 24 (se Farmakodynamisk effekt), absolut förändring från baslinjen i BMI i vecka 24 och absolut förändring från baslinjen i CFQ-R respiratorisk domän fram till vecka 24. Dessa resultat presenteras i tabell 7 nedan.

Tabell 7: Sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i prövning 7

		Placebo (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg var 12:e timme (n=103)
Primärt effektmått			
Absolut förändring i lungclearanceindex (LCI_{2.5}) från baslinjen till och med vecka 24	Behandlingsskillnad	–	–1,09 (P<0,0001)
	Förändring inom gruppen	0,08 (P=0,5390)	–1,01 (P<0,0001)
Huvudsakliga sekundära effektmått*			
Absolut förändring i BMI i vecka 24 (kg/m²)	Behandlingsskillnad	–	0,11 (P=0,2522)
	Förändring inom gruppen	0,27 (P=0,0002)	0,38 (P<0,0001)
Absolut förändring i poäng CFQ-R respiratorisk domän till och med vecka 24 (poäng)	Behandlingsskillnad	–	2,5 (P=0,0628)
	Förändring inom gruppen	3,0 (P=0,0035)	5,5 (P<0,0001)

* Prövning med huvudsakliga sekundära och andra sekundära effektmått.

Procent av förväntat FEV₁ utvärderades även som ett kliniskt betydelsefullt annat sekundärt effektmått. Hos patienterna med lumakaftor/ivakaftor var behandlingsskillnaden för absolut förändring i ppFEV₁ från baslinjen 2,4 fram till vecka 24 (P=0,0182).

Patienter med CF i åldern 6 år och äldre från prövning 6 och prövning 7 ingick i en multicenter-, förlängd övergångsstudie i fas 3 (prövning 9). Denna förlängningsprövning utformades för att utvärdera säkerhet och effekt för långtidsbehandling av lumakaftor/ivakaftor. Av de 262 patienterna som fick någon behandling i prövning 6 eller prövning 7, doserades 239 (91 %) och fick aktiv behandling (patienter mellan 6 och 12 år som fick lumakaftor 200 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme), eller patienter ≥ 12 år som fick lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme) i förlängningsstudien i upp till ytterligare 96 veckor (dvs. upp till totalt 120 veckor) (se avsnitt 4.8). Sekundära effektresultat och frekvensen för händelser med pulmonära exacerbationer per patientår presenteras i tabell 8.

Tabell 8: Långsiktig effekt för lumakaftor/ivakaftor i prövning 9

	Placebo och övergick till lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor /ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Medel (SD)	LS-medel (95 % KI)	Medel (SD)	LS-medel (95 % KI)
Baslinje och effektmått	n = 101		n = 128	
Baslinje LCI_{2.5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolut förändring från baslinjen i LCI_{2.5}				
Förlängning vecka 96		(n = 69) –0,86 (–1,33, –0,38)		(n = 88) –0,85 (–1,25, –0,45)
	n = 101		n = 161	

Tabell 8: Långsiktig effekt för lumakaftor/ivakaftor i prövning 9

	Placebo och övergick till lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor /ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Baslinje och effektmått	Medel (SD)	LS-medel (95 % KI)	Medel (SD)	LS-medel (95 % KI)
Baslinje BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolut förändring från baslinjen i BMI (kg/m²)				
Förlängning vecka 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Baslinje CFQ-R‡ enl. skala för respiratorisk domän (poäng)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolut förändring i CFQ-R enl. skala för respiratorisk domän (poäng)				
Förlängning vecka 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Antal pulmonära exacerbationer (händelser) (prövning 7 FAS och ROS)†				
Antal händelser per patientår (95 % KI)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Försökspersoner som behandlades med placebo i prövning 7 (n=96) och övergick till aktiv LUM/IVA-behandling i förlängningsstudien (P-L/I). Försökspersoner som behandlades med LUM/IVA i antingen den övergripande studien [prövning 6 (n=49) eller prövning 7 (n=94)] och fortsatte med aktiv LUM/IVA-behandling i förlängningsstudien (L/I-L/I).

‡Baslinje för båda grupperna (P-L/I och L/I-L/I) var prövning 6 och prövning 7 (övergripande studie) baslinje och motsvarande n hänvisar till analyssetet i den övergripande studien.

**I understudien LCI ingick 117 försökspersoner i L/I-L/I-gruppen och 96 försökspersoner i P-L/I-gruppen.

†FAS = full analysis set (fullständigt analysset) (n=103) omfattar försökspersoner som fick L/I i prövning 7 och i prövning 9, som utvärderades under den kumulativa studieperioden för L/I; ROS = rollover set (övergångsset) (n=96) omfattar försökspersoner som fick placebo i prövning 7 och L/I i prövning 9, som utvärderades under den aktuella studieperioden i prövning 9.

Prövning 8: Säkerhets- och tolerabilitetsstudie på pediatrika patienter med CF mellan 2 och 5 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 8 utvärderade 60 patienter mellan 2 och 5 år vid screening (medelålder vid baslinjen 3,7 år). Patienterna fick enligt vikt vid screening granulat blandat med mat var 12:e timme, i en dos på lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg granulat för patienter som vägde mindre än 14 kg (n=19) eller lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg för patienter som vägde 14 kg eller mer (n=41) i 24 veckor som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar. För att utvärdera effekter utan behandling fick patienterna ett säkerhetsuppföljningsbesök efter en behandlingsfri (washout) period på 2 veckor.

Sekundära effektmått inkluderade absolut förändring från baslinjen av svettklorid i vecka 24 och absolut förändring av svettklorid från vecka 24 i vecka 26 (se Farmakodynamisk effekt) samt de effektmått som anges i tabell 9. Den kliniska relevansen av omfattningen av dessa förändringar hos barn mellan 2 och 5 år med cystisk fibros har inte tydligt fastställts i samband med långtidsbehandling.

Tabell 9: Sammanfattning av sekundära resultat i prövning 8

Sekundära effektmått*	LUM/IVA
Absolut förändring från baslinjen av kroppsmasseindex (BMI)	n=57 0,27 95 % KI: 0,07; 0,47; P=0,0091
Absolut förändring från baslinjen av z-poäng avseende BMI-för-åldern	n=57 0,29 95 % KI: 0,14; 0,45; P=0,0003
Absolut förändring från baslinjen i vikt (kg)	n=57 1,4 95 % KI: 1,2; 1,7; P<0,0001
Absolut förändring från baslinjen av z-poäng avseende vikt-för-åldern	n=57 0,26 95 % KI: 0,15; 0,38; P<0,0001
Absolut förändring från baslinjen i tillväxt (cm)	n=57 3,6 95 % KI: 3,3; 3,9; P<0,0001
Absolut förändring från baslinjen av z-poäng avseende tillväxt-för-åldern	n=57 0,09 95 % KI: 0,02; 0,15; P=0,0104
Absolut förändring från baslinjen i fekala elastas-1-nivåer (FE-1) (µg/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

Observera: P-värden i tabellen är nominella.

* För effektmåtten som anges är den absoluta förändringen från baslinjen den genomsnittliga absoluta förändringen från baslinjen vid vecka 24.

** Alla patienter hade pankreasinsufficiens vid baslinjen. Tre av de 48 patienterna som hade fekala elastas-1-värden <100 µg/g vid baslinjen hade en nivå på ≥200 µg/g vid vecka 24.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Orkambi för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Exponeringen (AUC) för lumakaftor är cirka 2 gånger högre hos friska vuxna frivilliga än exponeringen hos patienter med CF. Exponeringen för ivakaftor är densamma hos friska vuxna frivilliga som hos patienter med CF. Efter dosering två gånger dagligen nåddes steady state-plasmakoncentrationerna av lumakaftor och ivakaftor hos friska deltagare generellt efter cirka 7 dagars behandling med en ackumuleringskvot på cirka 1,9 för lumakaftor. Steady state-exponeringen för ivakaftor är lägre än på dag 1 på grund av lumakaftors CYP3A-inducerande effekt (se avsnitt 4.5).

Efter oral administrering av lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme efter måltid var steady state-medelvärden (±SD) för AUC_{0-12h} och C_{max} 198 (64,8) µg·timme/ml respektive 25,0 (7,96) µg/ml för lumakaftor och 3,66 (2,25) µg·timme/ml respektive 0,602 (0,304) µg/ml för ivakaftor. Efter oral administrering av enbart ivakaftor som 150 mg var 12:e timme efter måltid var steady state-medelvärden (±SD) för AUC_{0-12h} och C_{max} 9,08 (3,20) µg·timme/ml respektive 1,12 (0,319) µg/ml.

Absorption

Efter flera orala doser av lumakaftor ökade exponeringen för lumakaftor generellt i proportion till dosen i intervallet 50 mg till 1 000 mg var 24:e timme. Exponeringen för lumakaftor ökade cirka 2,0 gånger när det gavs med fettinnehållande mat jämfört med fastande. Median(intervallet) för t_{max} för lumakaftor är cirka 4,0 timmar (2,0; 9,0) efter måltid.

Efter flera orala doser ivakaftor i kombination med lumakaftor ökade exponeringen för ivakaftor generellt med dosen från 150 mg var 12:e timme till 250 mg var 12:e timme. Exponeringen för ivakaftor när det ges i kombination med lumakaftor ökade cirka 3 gånger hos friska frivilliga när det gavs med fettinnehållande mat. Därför bör lumakaftor/ivakaftor administreras med fettinnehållande mat. Median(intervallet) för t_{max} för ivakaftor är cirka 4,0 timmar (2,0; 6,0) efter måltid.

Distribution

Lumakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, primärt albumin. Efter oral administrering av 400 mg var 12:e timme till patienter med CF efter måltid uppskattades de typiska påvisbara distributionsvolymerna för centrala och perifera kompartiment (CV) till 23,5 l (48,7 %) respektive 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, primärt alfa 1 surt glykoprotein och albumin. Efter oral administrering av 250 mg ivakaftor var 12:e timme i kombination med lumakaftor uppskattades de typiska påvisbara distributionsvolymerna för centrala och perifera kompartiment (variationskoefficient i procent [CV]) till 95,0 l (53,9 %) respektive 201 l (26,6 %).

Studier *in vitro* indikerar att lumakaftor är ett substrat av BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Metabolism

Lumakaftor metaboliseras inte extensivt hos människa, utan utsöndras till större delen oförändrat i feces. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att lumakaftor huvudsakligen metaboliseras genom oxidation och glukuronidation.

Ivakaftor har en omfattande metabolisering hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data tyder på att ivakaftor huvudsakligen metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två viktigaste metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1 har ungefär en sjättedel av ivakaftors potens och betraktas som farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av ivakaftors potens och betraktas inte som farmakologiskt aktiv.

Eliminering

Efter oral administrering av lumakaftor utsöndrades huvuddelen av lumakaftor (51 %) oförändrat i feces. Utsöndringen i urin av lumakaftor i oförändrad form var försumbar. Den märkbara terminala halveringstiden är cirka 26 timmar. Typisk märkbar clearance, CL/F (CV), för lumakaftor bedömdes vara 2,38 l/h (29,4 %) för patienter med CF.

Efter oral administrering av enbart ivakaftor utsöndrades huvuddelen (87,8 %) i feces efter metabolisk omvandling. Utsöndringen i urin av ivakaftor i oförändrad form var försumbar. Hos friska deltagare är halveringstiden för ivakaftor när det ges med lumakaftor cirka 9 timmar. Typisk CL/F (CV) för ivakaftor som ges i kombination med lumakaftor bedömdes vara 25,1 l/h (40,5 %) för patienter med CF.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Efter flera doser lumakaftor/ivakaftor i 10 dagar hade deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) högre exponeringar (AUC_{0-12hr} med cirka 50 % och C_{max} med cirka 30 %) jämfört med demografiskt matchade friska deltagare. Inverkan av lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, poäng 5 till 6) på farmakokinetiken för lumakaftor som ges i kombination med ivakaftor har inte studerats, men ökningen av exponeringen förväntas vara mindre än 50 %.

Inga studier har gjorts på patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15), men exponeringen förväntas vara högre än hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier av lumakaftor/ivakaftor har utförts med patienter med nedsatt njurfunktion. I en farmakokinetisk studie på människa med enbart lumakaftor var elimineringen av lumakaftor och dess metaboliter i urinen minimal (endast 8,6 % av den totala radioaktiviteten återfanns i urinen, med 0,18 % i oförändrad form). I en farmakokinetisk studie på människa med enbart ivakaftor var elimineringen av ivakaftor och dess metaboliter i urinen minimal (endast 6,6 % av den totala radioaktiviteten återfanns i urinen). En populationsfarmakokinetisk analys av clearance i förhållande till kreatininclearance visar ingen trend för patienter med lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

Säkerhet och effekt för lumakaftor/ivakaftor för patienter som är 65 år och äldre har inte utvärderats.

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för lumakaftor utvärderades med en farmakokinetisk populationsanalys av data från kliniska studier av lumakaftor som gavs i kombination med ivakaftor. Resultaten tyder inte på någon kliniskt relevant skillnad i farmakokinetiska parametrar för lumakaftor eller ivakaftor mellan män och kvinnor. Ingen dosjustering är nödvändig med avseende på kön.

Pediatrik population

Exponeringarna är liknande mellan vuxna och den pediatrika populationen baserat på populationsanalyser (PK) som presenteras i tabell 10 nedan.

Tabell 10: Medelxponering (SD) för lumakaftor och ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	Medel (SD) lumakaftor AUC _{ss} (µg/ml*tim)	Medel (SD) ivakaftor AUC _{ss} (µg/ml*tim)
Patienter mellan 2 och 5 år och som väger mindre än 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg dospåse var 12:e timme	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Patienter mellan 2 och 5 år och som väger 14 kg eller mer	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg dospåse var 12:e timme	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patienter mellan 6 och 11 år	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienter mellan 12 och 18 år	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lumakaftor

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Inga specifika studier för utvärdering av den fototoxiska potentialen av lumakaftor har utförts, men utvärdering av tillgängliga icke-kliniska och kliniska data tyder inte på någon risk för fototoxicitet.

Ivakaftor

I studier med upprepad dosering observerades effekter endast vid exponeringar som ansågs tillräckligt överskrida maxdosen av ivakaftor för människa administrerat som Orkambi (>25-, >45- och >35-faldigt för möss, råttor respektive hundar), vilket indicerar en liten relevans för klinisk användning. Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet.

Säkerhetsfarmakologi

Ivakaftor hade en koncentrationsberoende hämmande effekt på hERG (human ether-à-go-go related gene)-strömmar, med en IC_{15} på 5,5 μM , vilket är jämförbart med en C_{max} (1,5 μM) för ivakaftor vid den terapeutiska dosen för lumakaftor/ivakaftor. Ingen ivakaftor-inducerad QT-förlängning observerades dock i en telemetristudie på hundar vid engångsdoser på upp till 60 mg/kg eller i EKG-mätningar från studier av upprepade doser med upp till 1 års varaktighet vid dosnivån 60 mg/kg/dag hos hundar (C_{max} efter 365 dagar = 36,2 till 47,6 μM). Ivakaftor gav en dosrelaterad men övergående höjning av blodtrycksparametrarna för hundar vid orala engångsdoser på upp till 60 mg/kg. Inga meningsfulla förändringar av QTc-intervall eller blodtryck observerades i en grundlig klinisk QT-studie med utvärdering av antingen lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme eller lumakaftor 1 000 mg en gång dagligen/ivakaftor 450 mg var 12:e timme, vilket visar att dessa icke-kliniska rön inte kan överföras till klinisk användning.

Graviditet och fertilitet

Ivakaftor var inte teratogent när det doserades oralt till dräktiga råttor och kaniner under stadiet för organgenesis i fosterutvecklingen vid doser som var cirka 7 gånger (exponering för ivakaftor och metaboliter) respektive 46 gånger högre än exponeringen hos människa för ivakaftor vid den terapeutiska dosen lumakaftor/ivakaftor. Vid doser som var toxiska för modern hos råttor gav ivakaftor reduktioner av fosterkroppsvikt, en ökning av incidensen av cervikala revben, hypoplastiska revben, vågformade revben och oregelbundenheter i sternum, inklusive fusioner. Det är oklart vilken signifikans dessa fynd har för människa.

Ivakaftor försämrade index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- och honråttor vid 200 mg/kg/dag (vilket gav exponeringar på cirka 11 respektive 7 gånger de som erhålls med den maximala rekommenderade dosen för människa av ivakaftor-komponenten av Orkambi, baserat på summerade AUC för ivakaftor och dess metaboliter extrapolerat från dag 90-exponeringar vid dosen 150 mg/kg/dag i 6-månadersstudien av toxicitet vid upprepad dosering och exponeringar på dag 17 under dräktighet i pilotstudien av embryonal- och fosterutveckling på denna art), när honråttor doserades före och under tidig graviditet. Ingen effekt på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor observerades vid ≤ 100 mg/kg/dag (vilket gav exponeringar på cirka 8 respektive 5 gånger de som erhålls med den maximala rekommenderade dosen för människa av ivakaftor-komponenten av Orkambi, baserat på summerade AUC för ivakaftor och dess metaboliter extrapolerat från dag 90-exponeringar vid dosen 100 mg/kg/dag i 6-månadersstudien av toxicitet vid upprepad dosering och exponeringar på dag 17 under dräktighet i studien av embryonal- och fosterutveckling på denna art). Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Peri- och postnatal utveckling

Ivakaftor orsakade inga utvecklingsdefekter hos avkomman till dräktiga råttor som doserats oralt från dräktigheten till och med födelsen och avvänjningen med 100 mg/kg/dag. Doser över 100 mg/kg/dag ledde till index för överlevnad och laktering som var 92 % respektive 98 % av kontrollvärdena, liksom till minskad kroppsvikt hos ungarna.

Juvenila djur

Grå starr observerades hos juvenila råttor som doserades med ivakaftor med 0,32 gånger den maximala rekommenderade dosen för människa, baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid samadministrering med lumakaftor i form av Orkambi. Grå starr observerades inte hos foster från honråttor som behandlats under organgenesskedet av fosterutvecklingen, hos rättungar som exponerats i viss grad genom modersmjölken före avvänjning och i studier av toxicitet vid upprepad dosering med ivakaftor. Det är oklart vilken potentiell signifikans dessa fynd har för människa.

Lumakaftor och ivakaftor

Studier av toxicitet vid upprepad dosering med samadministrering av lumakaftor och ivakaftor påvisade ingen särskild risk för människa avseende potential för additiv eller synergistisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosacetatsuccinat
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Blandningen har visats vara stabil i en timme.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Orkambi granulat är förpackade i en folielaminerad dospåse (biaxialt orienterad polyetentereftalat/polyeten/folie/polyeten [BOPET/PE/folie/PE]).

Förpackningsstorlekar med 56 dospåsar (innehåller 4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/006
EU/1/15/1059/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 november 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p>Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS) Sökande ska utföra en långsiktig observationsstudie under 5 år med lumakaftor/ivakaftor hos patienter med cystisk fibros, samt mikrobiologiska och kliniska effektmått (t.ex. exacerbationer) i enlighet med ett godkänt protokoll. Sökanden ska skicka in årliga analyser från december 2017 till 2020 och slutlig klinisk studierapport (CSR) i december 2021.</p>	<p>Slutlig klinisk studierapport (CSR) december 2021</p>
<p>Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES) Baserat på ett godkänt protokoll ska sökande utföra en långsiktig effektstudie för att jämföra sjukdomsförlopp bland barn med CF som är homozygota för <i>F508del-CFTR</i> och som är 2 till och med 5 år när behandling med Orkambi påbörjas jämfört med sjukdomsförlopp i en samtidigt matchad kohort med barn med CF som aldrig har fått behandling med Orkambi, utöver en longitudinell historisk kohort.</p>	<p>Interimsanalys: december 2022</p> <p>Slutlig rapport: december 2025</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – MULTIFÖRPACKNING – MED ”BLUE BOX”

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

112 tabletter (4 förpackningar med 28 tabletter)
56 tabletter (2 förpackningar med 28 tabletter)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

Morgon
Kväll

Vanlig dos: Ta 2 hela tabletter var 12:e timme (morgon och kväll) med fettinnehållande mat.

Du kan börja ta ORKAMBI vilken veckodag du vill.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/001 112 filmdragerade tabletter (4 förpackningar med 28 tabletter)
EU/1/15/1059/002 56 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 28 tabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Orkambi 200/125

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – ENDOSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

Morgon
Kväll

Vanlig dos: Ta 2 hela tabletter var 12:e timme (morgon och kväll) med fetthinnehållande mat.

Du kan börja ta ORKAMBI vilken veckodag du vill.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/003 28 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Orkambi 200/125

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

112 tabletter (4 förpackningar med 28 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

Morgon
Kväll

Vanlig dos: Ta 2 hela tabletter var 12:e timme (morgon och kväll) med fetthinnehållande mat.

Du kan börja ta ORKAMBI vilken veckodag du vill.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Orkambi 100/125 tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIFÖRPACKNING

INGEN "BLUE BOX"

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter
Del av en multiförpackning. Kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

Morgon
Kväll

Vanlig dos: Ta 2 hela tabletter var 12:e timme (morgon och kväll) med fettinnehållande mat.

Du kan börja ta ORKAMBI vilken veckodag du vill.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/001 112 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1059/002 56 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

Morgon
Kväll

Vanlig dos: Ta 2 hela tabletter var 12:e timme (morgon och kväll) med fetthinnehållande mat.

Du kan börja ta ORKAMBI vilken veckodag du vill.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Morgon

Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter
lumacaftor/ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Morgon

Kväll

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dospåse med granulat innehåller 100 mg lumacaftor och 125 mg ivacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

granulat

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

- Vanlig dos: Ta **en dospåse** med ORKAMBI granulat **var 12:e timme**.
- Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre. Ät eller drick upp allt. Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Orkambi 100/125 granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dospåse med granulat innehåller 100 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

granulat

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

- Vanlig dos: Ta **en dospåse** med ORKAMBI granulat **var 12:e timme**.
- Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre. Ät eller drick upp allt. Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Morgon

Kväll

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Orkambi 100 mg/125 mg granulat
lumacaftor/ivacaftor

Ska sväljas

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dospåse med granulat innehåller 150 mg lumacaftor och 188 mg ivacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

granulat

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

- Vanlig dos: Ta **en dospåse** med ORKAMBI granulat **var 12:e timme**.
- Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre. Ät eller drick upp allt. Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Orkambi 150/188

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 dospåse med granulat innehåller 150 mg lumacaftor och 188 mg ivacaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

granulat

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Bruksanvisning

- Vanlig dos: Ta **en dospåse** med ORKAMBI granulat **var 12:e timme**.
- Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre. Ät eller drick upp allt. Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Morgon

Kväll

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1059/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Orkambi 150 mg/188 mg granulat
lumacaftor/ivacaftor

Ska sväljas

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter

lumakaftor/ivakaftor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orkambi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orkambi
3. Hur du tar Orkambi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orkambi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orkambi är och vad det används för

Orkambi innehåller två aktiva substanser, lumakaftor och ivakaftor. Det är ett läkemedel som används för långtidsbehandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 6 år och äldre med en specifik förändring (som kallas *F508del*-mutation) i genen för ett protein som kallas CFTR (vilket står för Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är viktigt för regleringen av slem i lungorna. Hos personer som har mutationen är det CFTR-protein som bildas onormalt. Cellerna innehåller två kopior av *CFTR*-genen. Orkambi används hos patienter hos vilka båda kopiorna har *F508del*-mutationen.

Lumakaftor och ivakaftor samverkar för att det onormala CFTR-proteinet ska fungera bättre. Lumakaftor ökar mängden CFTR och ivakaftor hjälper det onormala proteinet att fungera mer normalt.

Medan du tar Orkambi kan det hända att du märker att det känns lättare att andas, att du inte blir sjuk lika ofta och/eller att det är lättare att gå upp i vikt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Orkambi

Ta inte Orkambi

- om du är allergisk mot lumakaftor, ivakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Orkambi.

Orkambi ska inte användas av andra patienter än de **som har två kopior av F508del-mutationen** i sin *CFTR*-gen.

Tala med läkare innan du tar Orkambi om du har fått veta att du har en **lever- eller njursjukdom**, eftersom läkaren då kan behöva justera dosen Orkambi.

Man har ofta sett onormala resultat på levertester hos vissa som får Orkambi. Tala omedelbart om för läkaren om du har något av dessa symtom, som kan vara tecken på leverproblem:

- Smärta eller obehag i övre högra delen av magen
- Guldfärgning av huden eller ögonvitorna
- Dålig aptit
- Illamående eller kräkningar
- Mörkfärgad urin
- Förvirring

Läkaren tar en del blodprover för att kontrollera din lever innan och medan du tar Orkambi, särskilt under det första året.

Man har sett andningsproblem såsom **andfåddhet eller tryck över bröstet** hos en del patienter när de har börjat ta Orkambi, särskilt hos patienter med dålig lungfunktion. Om du har dålig lungfunktion kan läkare övervaka dig mer noggrant när du börjar ta Orkambi.

En **ökning av blodtrycket** har setts hos vissa patienter som behandlas med Orkambi. Läkaren kan behöva kontrollera ditt blodtryck under behandlingen med Orkambi.

Förändringar av linsen i ögat (grå starr) som inte påverkar synen har noterats hos en del barn och ungdomar som behandlas med Orkambi och ivakaftor enbart (en av komponenterna i Orkambi).

Det kan hända att läkaren gör en ögonundersökning före och under behandling med Orkambi.

Orkambi rekommenderas inte till patienter som har genomgått en **organtransplantation**.

Barn under 6 år

Orkambi tabletter ska inte användas till barn som är under 6 år. Det finns andra läkemedelsformer (granulat i dospåse) som är mer lämpliga för barn under 6 år. Fråga läkare eller apotekspersonal.

Andra läkemedel och Orkambi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren om du tar något av följande:

- Antibiotika (används för att behandla bakterieinfektioner), till exempel: telitromycin, klaritromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erytromycin
- Antikonvulsiva läkemedel (används för att behandla epileptiska anfall), till exempel: fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Bensodiazepiner (används för att behandla ångest eller sömnlöshet [svårt att somna], oro m.m.), till exempel: midazolam, triazolam
- Antimykotika (används för att behandla svampinfektioner), till exempel: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol

- Immunsuppressiva läkemedel (används efter en organtransplantation), till exempel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- Traditionella växtbaserade läkemedel, till exempel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergiska läkemedel (används för behandling av allergier eller astma), till exempel: montelukast, fexofenadin
- Antidepressiva (används för behandling av depression), till exempel: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Antiinflammatoriska läkemedel (används för behandling av inflammation), till exempel: ibuprofen
- H₂-antagonister (används för att minska magsyran), till exempel: ranitidin
- Hjärtglykosider (används för att behandla lindrig till måttlig hjärtsvikt och en typ av onormal hjärtrytm som kallas förmaksflimmer), till exempel: digoxin
- Antikoagulantia (används för att förhindra att blodproppar bildas eller ökar i storlek i blod och blodkärl), till exempel: warfarin, dabigatran
- Preventivmedel (används för att förhindra graviditet), till exempel: preventivmedel som tas via munnen, som sprutor eller i form av implantat samt p-plåster. Detta kan inkludera etinylestradiol, noretindron och andra progestogener. Dessa ska inte användas som tillförlitliga preventivmetoder under behandling med Orkambi
- Kortikosteroidläkemedel (används för behandling av inflammation): metylprednisolon, prednison
- Protonpumpshämmare (används för att behandla refluxsjukdom och magsår): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orala hypoglykemika (används för behandling av typ 2-diabetes): repaglinid

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovresultat avseende THC (tetrahydrokannabinol – en aktiv beståndsdel i cannabis) hos patienter som får Orkambi. Läkaren kan beställa ett annat test för att bekräfta resultatet.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Om det går kan det vara bäst att inte använda Orkambi under graviditet, och läkaren hjälper dig att avgöra vad som är bäst för dig och barnet.

Det är okänt om lumakaftor eller ivakaftor utsöndras i bröstmjolk. Om du planerar att amma ska du rådgröra med läkaren innan du tar Orkambi. Läkaren bestämmer om du ska rekommenderas att sluta amma eller avbryta behandlingen med lumakaftor/ivakaftor. Läkaren tar hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med behandlingen för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel har rapporterats hos patienter som får ivakaftor, en beståndsdel i Orkambi, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du får yrsel ska du inte köra eller använda maskiner förrän yrseln har försvunnit.

Om ett barn upplever yrsel medan han/hon tar Orkambi rekommenderas det att barnet inte cyklar eller gör något som kräver full uppmärksamhet tills symtomen försvinner.

Viktig information om innehållsämnen i Orkambi

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Orkambi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos för patienter från 6 år och äldre är två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen (med 12 timmars mellanrum). Det innebär sammanlagt fyra tabletter per dag som ska tas med mat som innehåller fett.

Det finns olika styrkor av Orkambitabletterna för olika åldersgrupper. Kontrollera att du har fått rätt tablett (nedan).

Ålder	Tabletter	Dos
6 till 11 år	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletter på morgonen 2 tabletter på kvällen
12 år och äldre	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletter på morgonen 2 tabletter på kvällen

Du kan börja ta Orkambi på vilken veckodag som helst.

Om du har måttliga eller svåra problem med leverfunktionen kan läkaren behöva minska dosen Orkambi, eftersom din lever inte tar hand om läkemedlet lika snabbt som hos dem som har normal leverfunktion.

- **Måttliga leverproblem:** dosen kan sänkas till två tabletter på morgonen och en tablett på kvällen
- **Svåra leverproblem:** dosen kan sänkas till en tablett var 12:e timme

Administreringsätt

Orkambi ska tas via munnen. Svälj tabletterna hela. Tugga inte, dela inte och lös inte upp tabletterna.

Det är viktigt att **ta Orkambi med mat som innehåller fett** för att du ska få rätt halt av läkemedlet i kroppen. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska ätas strax före eller efter intaget av Orkambi. Måltider och mellanmål enligt CF-riktlinjerna eller de måltider som rekommenderas i vanliga riktlinjer för näringsintag innehåller tillräckligt med fett. Exempel på måltider och mellanmål som innehåller fett är sådana som tillagas med smör eller olja eller som innehåller ägg. Exempel på andra fetthinnehållande livsmedel är:

- ost, helmjolk, helfeta mejeriprodukter
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- näringsbarer eller näringsdrycker

Om du har tagit för stor mängd av Orkambi

Kontakta läkare eller apotekspersonal för råd. Ta om möjligt med dig ditt läkemedel och denna bipacksedel. Du kan få biverkningar, bland annat de som nämns i avsnitt 4 nedan.

Om du har glömt att ta Orkambi

Ta den missade dosen tillsammans med fettinnehållande mat om det har gått mindre än 6 timmar sedan du skulle ha tagit dosen. I annat fall ska du vänta till nästa schemalagda dos och ta den som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Orkambi

Du ska fortsätta att ta läkemedlet enligt läkarens anvisningar även om du mår bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som rapporteras för Orkambi och ivakaftor enbart (en av de aktiva substanserna i Orkambi) listas nedan och kan förekomma vid användning av Orkambi.

Allvarliga biverkningar av Orkambi inkluderar förhöjda halter av leverenzymerna i blodet, leverskada och försämring av befintlig allvarlig leversjukdom. Försämringen av leverfunktionen kan vara dödlig. Dessa allvarliga biverkningar är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande symtom:

- smärta eller obehag i övre högra delen av magen (bukten)
- guldfärgning av huden eller ögonvitorna
- dålig aptit
- illamående eller kräkningar
- förvirring
- mörkfärgad urin

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- slemhosta
- nästäppa
- andnöd
- huvudvärk
- magsmärtor
- diarré
- ökad slembildning
- illamående
- förkylning*
- yrsel*
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar*

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- tryck över bröstet
- bihålebesvär*
- täppt eller rinnande näsa
- övre luftvägsinfektion
- halsont
- rodnad i halsen*
- hudutslag
- gasbildning
- kräkningar

- förhöjning av ett enzym i blodet (kreatinfosfokinas)
- oregelbunden menstruation eller smärta i samband med menstruation
- ont i öronen, obehag från öronen*
- öronsus*
- rodnad inne i örat*
- sjukdom i innerörat (yrsel)*
- knöl i bröstet*

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- onormala menstruationer, inklusive utebliven eller oregelbunden mens, eller tätare och rikligare menstruationer
- förhöjt blodtryck
- lock för örat*
- inflammation i bröstet*
- förstoring av bröstet hos män*
- förändringar av eller smärta i bröstvårtorna*

*Biverkningar som endast har setts med ivakaftor.

Biverkningar hos barn

Biverkningar som ses hos barn är liknande de som ses hos vuxna och ungdomar. Förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet förekommer dock oftare hos små barn än hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orkambi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är lumakaftor och ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter och Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter:

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellosacetatsuccinat, povidon (K30), natriumlaurylsulfat och magnesiumstearat.
- Tablethölje: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol 3350, talk, karmin (E120), briljantblått FCF aluminiumlack (E133) och indigokarmin aluminiumlack (E132).
- Tryckfärg: shellack, järnoxid svart (E172), propenglykol och ammoniumhydroxid.

(Se slutet av avsnitt 2 – Viktig information om innehållsämnen i Orkambi.)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Orkambi 100 mg/125 mg filmdragerade tabletter (mått 14 × 7,6 × 4,9 mm) är rosa, ovala tabletter präglade med "1V125" i svart bläck på ena sidan.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdragerade tabletter (mått 14 × 8,4 × 6,8 mm) är rosa, ovala tabletter präglade med "2V125" i svart bläck på ena sidan.

Orkambi 100 mg/125 mg finns i följande förpackningsstorlekar:

- Förpackning innehållande 112 filmdragerade tabletter (4 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).

Orkambi 200 mg/125 mg finns i följande förpackningsstorlekar:

- Förpackning innehållande 28 filmdragerade tabletter.
- Multiförpackning innehållande 56 filmdragerade tabletter (2 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).
- Multiförpackning innehållande 112 filmdragerade tabletter (4 förpackningar med 28 filmdragerade tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia
Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Bipacksedel: Information till patienten

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse

lumakaftor/ivakaftor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till ditt barns läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orkambi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Orkambi
3. Hur ditt barn tar Orkambi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orkambi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orkambi är och vad det används för

Orkambi innehåller två aktiva substanser, lumakaftor och ivakaftor. Det är ett läkemedel som används för långtidsbehandling av cystisk fibros (CF) hos barn från 2 år och äldre med en specifik förändring (som kallas *F508del*-mutation) i genen för ett protein som kallas CFTR (vilket står för Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) och är viktigt för regleringen av slem i lungorna. Hos personer som har mutationen är det CFTR-protein som bildas onormalt. Cellerna innehåller två kopior av *CFTR*-genen. Orkambi används hos patienter hos vilka båda kopiorna har *F508del*-mutationen.

Lumakaftor och ivakaftor samverkar för att det onormala CFTR-proteinet ska fungera bättre. Lumakaftor ökar mängden CFTR och ivakaftor hjälper det onormala proteinet att fungera mer normalt.

Medan ditt barn tar Orkambi kan det hända att du märker att det känns lättare för ditt barn att andas, att ditt barn inte blir sjukt lika ofta och/eller att det är lättare att gå upp i vikt.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Orkambi

Använd inte Orkambi

- om barnet är allergiskt mot lumakaftor, ivakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan ditt barn tar Orkambi.

Orkambi ska inte användas av andra patienter än de som har två kopior av *F508del*-mutationen i sin *CFTR*-gen.

Tala med läkare innan ditt barn tar Orkambi om du har fått veta att ditt barn har en **lever- eller njursjukdom**, eftersom läkaren då kan behöva justera dosen Orkambi.

Man har ofta sett onormala resultat på levertester hos vissa som får Orkambi. Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn har något av dessa symtom, som kan vara tecken på leverproblem:

- Smärta eller obehag i övre högra delen av magen
- Gulfärgning av huden eller ögonvitorna
- Dålig aptit
- Illamående eller kräkningar
- Mörkfärgad urin
- Förvirring

Läkaren tar en del blodprover för att kontrollera ditt barns lever innan och medan han/hon tar Orkambi, särskilt under det första året.

Man har sett andningsproblem såsom **andfåddhet eller tryck över bröstet** hos en del patienter när de har börjat ta Orkambi, särskilt hos patienter med dålig lungfunktion. Om ditt barn har dålig lungfunktion kan läkare övervaka ditt barn mer noggrant när han/hon börjar ta Orkambi.

En **ökning av blodtrycket** har setts hos vissa patienter som behandlas med Orkambi. Läkaren kan behöva kontrollera ditt barns blodtryck under behandlingen med Orkambi.

Förändringar av linsen i ögat (grå starr) som inte påverkar synen har noterats hos en del barn och ungdomar som behandlas med Orkambi och ivakaftor enbart (en av komponenterna i Orkambi).

Det kan hända att läkaren gör en ögonundersökning före och under behandling med Orkambi.

Orkambi rekommenderas inte till patienter som har genomgått en **organtransplantation**.

Barn under 2 år

Det är inte känt om Orkambi är säkert och effektivt till barn under 2 år. Orkambi ska därför inte användas till barn som är under 2 år.

Andra läkemedel och Orkambi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren om ditt barn tar något av följande:

- Antibiotika (används för att behandla bakterieinfektioner), till exempel: telitromycin, klaritromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erytromycin
- Antikonvulsiva läkemedel (används för att behandla epileptiska anfall), till exempel: fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Bensodiazepiner (används för att behandla ångest eller sömnlöshet [svårt att somna], oro m.m.), till exempel: midazolam, triazolam
- Antimykotika (används för att behandla svampinfektioner), till exempel: flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol
- Immunsuppressiva läkemedel (används efter en organtransplantation), till exempel: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus

- Traditionella växtbaserade läkemedel, till exempel: johannesört (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergiska läkemedel (används för behandling av allergier eller astma), till exempel: montelukast, fexofenadin
- Antidepressiva (används för behandling av depression), till exempel: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Antiinflammatoriska läkemedel (används för behandling av inflammation), till exempel: ibuprofen
- H2-antagonister (används för att minska magsyran), till exempel: ranitidin
- Hjärtglykosider (används för att behandla lindrig till måttlig hjärtsvikt och en typ av onormal hjärtrytm som kallas förmaksflimmer), till exempel: digoxin
- Antikoagulantia (används för att förhindra att blodproppar bildas eller ökar i storlek i blod och blodkärl), till exempel: warfarin, dabigatran
- Preventivmedel (används för att förhindra graviditet), till exempel: preventivmedel som tas via munnen, som sprutor eller i form av implantat samt p-plåster. Detta kan inkludera etinylestradiol, noretindron och andra progestogener. Dessa ska inte användas som tillförlitliga preventivmetoder under behandling med Orkambi
- Kortikosteroidläkemedel (används för behandling av inflammation): metylprednisolon, prednison
- Protonpumpshämmare (används för att behandla refluxsjukdom och magsår): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orala hypoglykemika (används för behandling av typ 2-diabetes): repaglinid

Det har förekommit rapporter om falskt positiva urinprovresultat avseende THC (tetrahydrokannabinol – en aktiv beståndsdel i cannabis) hos patienter som får Orkambi. Ditt barns läkare kan beställa ett annat test för att bekräfta resultatet.

Körförmåga och användning av maskiner

Yrsel har rapporterats hos patienter som får ivakافتor, en beståndsdel i Orkambi, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Om ett barn upplever yrsel medan han/hon tar Orkambi rekommenderas det att barnet inte cyklar eller gör något som kräver full uppmärksamhet tills symtomen försvinner.

Viktig information om innehållsämnena i Orkambi

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur ditt barn tar Orkambi

Ge alltid ditt barn detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Ditt barns läkare kommer att bestämma rätt dos för ditt barn. Ditt barn måste fortsätta med alla andra läkemedel som han eller hon använder, såvida inte barnets läkare talar om för dig att han eller hon ska sluta använda något av dem.

Rekommenderad dos

Rekommenderad dos för patienter från 2 år och äldre anges i tabellen nedan. Orkambi ska tas på morgonen och på kvällen (med 12 timmars mellanrum) med mat som innehåller fett.

Det finns olika styrkor av Orkambi med utgångspunkt från barnets ålder och vikt. Kontrollera att ditt barn har fått rätt dos (nedan).

Ålder, vikt	Läkemedel	Dos
2 till 5 år och som väger mindre än 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse	En dospåse på morgonen En dospåse på kvällen
2 till 5 år och som väger 14 kg eller mer	Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse	En dospåse på morgonen En dospåse på kvällen

Om ditt barn har måttliga eller svåra problem med leverfunktionen kan läkaren behöva minska dosen Orkambi, eftersom ditt barns lever inte tar hand om läkemedlet lika snabbt som hos barn som har normal leverfunktion.

- **Måttliga leverproblem:** dosen kan sänkas varannan dag: två dospåsar ena dagen (morgon och kväll) och en dospåse nästa dag (endast morgon).
- **Svåra leverproblem:** dosen kan sänkas till en dospåse per dag, eller mindre ofta.

Administreringsätt

Orkambi ska tas via munnen.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Du kan börja ge ditt barn Orkambi på vilken veckodag som helst.

Hur du ger Orkambi granulat till ditt barn

- Håll dospåsen med granulat med snittlinjen uppåt.
- Skaka dospåsen försiktigt så att innehållet hamnar i botten.
- Riv eller klipp upp dospåsen längs snittlinjen.
- Blanda dospåsens hela innehåll med en tesked (5 ml) åldersanpassad, mjuk mat eller vätska. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Några exempel på åldersanpassad, mjuk mat och vätska är mosad frukt, smaksatt yoghurt, och mjölk eller juice.
- När produkten blandats ger du den omedelbart till ditt barn. Om detta inte är möjligt, ska du ge den inom en timme efter blandning. Se till att hela blandningen intas omedelbart.
- Mat som innehåller fett ska ges till ditt barn precis före eller precis efter dosering (några exempel finns nedan).

Det är viktigt att **ta Orkambi med mat som innehåller fett** för att du ska få rätt halt av läkemedlet i kroppen. Måltider och mellanmål enligt CF-riktlinjerna eller de måltider som rekommenderas i vanliga riktlinjer för näringsintag innehåller tillräckligt med fett. Exempel på måltider och mellanmål som innehåller fett är sådana som tillagas med smör eller olja eller som innehåller ägg. Exempel på andra fettinnehållande livsmedel är:

- ost, helmjölk, helfeta mejeriprodukter
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- näringsbarer eller näringsdrycker

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Orkambi

Kontakta läkare eller apotekspersonal för råd. Ta om möjligt med dig ditt barns läkemedel och denna bipacksedel. Ditt barn kan få biverkningar, bland annat de som nämns i avsnitt 4 nedan.

Om du har glömt att ge ditt barn Orkambi

Ge ditt barn den missade dosen tillsammans med fetthinnehållande mat om det har gått mindre än 6 timmar sedan ditt barn skulle ha tagit dosen. I annat fall ska du vänta tills det är dags för ditt barns nästa schemalagda dos precis som vanligt. Ge inte ditt barn dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ge ditt barn Orkambi

Ge Orkambi till ditt barn så länge som ditt barns läkare rekommenderar det. Sluta inte att ge det om inte ditt barns läkare säger att du ska göra det. Du ska fortsätta att ge läkemedlet enligt läkarens anvisningar även om ditt barn mår bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som rapporteras för Orkambi och ivakafator enbart (en av de aktiva substanserna i Orkambi) listas nedan och kan förekomma vid användning av Orkambi.

Allvarliga biverkningar av Orkambi inkluderar förhöjda halter av leverenzymmer i blodet, leverskada och försämring av befintlig allvarlig leversjukdom. Försämringen av leverfunktionen kan vara dödlig. Dessa allvarliga biverkningar är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Tala omedelbart om för läkaren om ditt barn får något av följande:

- smärta eller obehag i övre högra delen av magen (buken)
- gulfärgning av huden eller ögonvitorna
- dålig aptit
- illamående eller kräkningar
- förvirring
- mörkfärgad urin

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- slemhosta
- nästäppa
- andnöd
- huvudvärk
- magsmärtor
- diarré
- ökad slembildning
- illamående
- förkylning*
- yrsel*
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar*

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- tryck över bröstet
- bihålebesvär*
- täppt eller rinnande näsa
- övre luftvägsinfektion
- halsont

- rodnad i halsen*
- hudutslag
- gasbildning
- kräkningar
- förhöjning av ett enzym i blodet (kreatinfosfokinas)
- oregelbunden menstruation eller smärta i samband med menstruation
- ont i öronen, obehag från öronen*
- öronsus*
- rodnad inne i örat*
- sjukdom i innerörat (yrsel)*
- knöl i bröstet*

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- onormala menstruationer, inklusive utebliven eller oregelbunden mens, eller tätare och rikligare menstruationer
- förhöjt blodtryck
- lock för örat*
- inflammation i bröstet*
- förstoring av bröstet hos män*
- förändringar av eller smärta i bröstvårtorna*

*Biverkningar som endast har setts med ivakaftor.

Biverkningar hos barn

Biverkningar som ses hos barn är liknande de som ses hos vuxna och ungdomar. Förhöjda nivåer av leverenzym i blodet förekommer dock oftare hos små barn än hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det [nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orkambi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är lumakaftor och ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse:

Varje dospåse innehåller 100 mg lumakaftor och 125 mg ivakaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse:

Varje dospåse innehåller 150 mg lumakaftor och 188 mg ivakaftor.

Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, hypromellosacetatsuccinat, povidon (K30) och natriumlaurylsulfat.

(Se slutet av avsnitt 2 – Viktig information om innehållsämnen i Orkambi.)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.

Granulaten tillhandahålls i dospåsar.

- Förpackning med 56 dospåsar (innehåller 4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irland

Tel: +353 (0)1 761 7299

Tillverkare

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irland

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Storbritannien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.