

Orkambi

R F

Vertex Pharmaceuticals Ireland

Granulat i dospåse 100 mg/125 mg
(Vita till benvita granulat)

Medel mot cystisk fibros

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Ivakaftor

Lumakaftor

ATC-kod:

R07AX30

Läkemedel från Vertex Pharmaceuticals Ireland omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen,
se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Orkambi granulat i dospåse 100 mg/125 mg, 150 mg/188 mg och 75 mg/94 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 07/2023.

Indikationer

Orkambi granulat är indicerade för behandling av cystisk fibros (CF) hos patienter från 1 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Tabell 1: Rekommenderad dos hos patienter från 1 år och äldre

Ålder	Vikt	Styrka	Dos (var 12:e timme)	
			Morgon	Kväll
1 till < 2 år	7 kg till < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 dospåse	1 dospåse
	9 kg till < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 dospåse	1 dospåse
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 dospåse	1 dospåse
2 till 5 år	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 dospåse	1 dospåse
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 dospåse	1 dospåse
6 år och äldre	Se produktresumén för Orkambi tabletter för mer information			

Patienterna kan påbörja behandling på vilken veckodag som helst. Detta läkemedel 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 Farmakokinetik).

Glömd dos

Om det har gått mindre än 6 timmar sedan den glömda dosen ska den schemalagda dosen 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 behandling sätts in hos patienter som tar starka CYP3A-hämmare, ska dock dosen minskas till en dospåse varannan dag under första behandlingsveckan, med hänsyn till induktionseffekten vid steady state för lumakaftor. Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen (se tabell 2).

Tabell 2: Insättning av behandling hos patienter som tar starka CYP3A-hämmare:

Ålder	Vikt	Styrka	Vecka 1 av behandlingen	Vecka 2 och framåt
1 till < 2 år	7 kg till < 9 kg			Från dag 8 och därefter ska doserin

		lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 dospåse varannan dag, dvs. dag 1, 3, 5, 7	gen följa den rekommenderade dagliga dosen
	9 kg till < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
2 till 5 år	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
6 år och äldre	Se produktresumén för Orkambi tabletter för mer information			

Om behandlingen avbryts under mer än en vecka och därefter återinsätts medan starka CYP3A-hämmare tas, ska dosen minskas till en dospåse varannan dag under första behandlingsveckan vid återinsättande (se tabell 2). Efter denna period ska man fortsätta med den rekommenderade dagliga dosen (se avsnitt Interaktioner).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min.) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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 läkemedlet 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 till patienter med svårt nedsatt leverfunktion med en reducerad dos efter det att man vägt riskerna mot fördelarna (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakokinetik).

För dosjusteringar för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se tabell 3).

Tabell 3: Rekommendationer om dosjusteringar för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

Ålder	Vikt	Styrka	Måttligt (Child-Pugh klass B)		Svårt (Child-Pugh klass C)	
			Morgon	Kväll	Morgon	Kväll
1 till < 2 år	7 kg till < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 dospåse oral t granulat per dag	1 dospåse oral t granulat varannan dag		Ingen dos

	9 kg till < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg			1 dospåse oral t granulat per dag eller mindre ofta	
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				
2 till 5 år	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				

* Doseringsintervallet ska anpassas efter klinisk respons och tolerabilitet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Orkambi för barn under 1 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

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 intas omedelbart. Några exempel på mjuk mat eller vätska är mosad frukt eller grönsaker, smaksatt yoghurt, äppelmos, vatten, mjölk, bröstmjolk, modersmjölkersättning 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.

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 Farmakodynamik).

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 biverkningar

Respiratoriska biverkningar (t.ex. obehag i bröstet, dyspné, bronkospasm och onormal andning) var vanligare under inledningen av behandling med lumakaftor/ivakaftor. Allvarliga respiratoriska händelser sågs oftare hos patienter med procentuellt förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund (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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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 Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik).

Hepatobiliära biverkningar

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 mindre än 12 år (se avsnitt Biverkningar).

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 $>5 \times$ övre normalgränsen [ULN] eller ALAT eller ASAT $>3 \times$ ULN med bilirubin $>2 \times$ 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 Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik).

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 Interaktioner).

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

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 Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion

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

Gråstarr

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 Prekliniska uppgifter). 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 Interaktioner för interaktioner med immunsuppressiva medel.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 interaktioner

Tabell 4 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 4 kommer huvudsakligen från *in vitro*-studier. De rekommendationer som ges under "Klinisk kommentar" i tabell 4 bygger på interaktionsstudier, klinisk relevans eller interaktioner som prediceras på grund av elimineringsvägarna. De interaktioner som har störst klinisk relevans listas först.

Tabell 4: Fastställda och andra potentiellt betydelsefulla interaktioner - 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 CYP3A4 av klaritromycin, telitromycin	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas när behandling med klaritromycin eller telitromycin inleds till patienter som tar lumakaftor/ivakaftor.
	↓ klaritromycin, telitromycin På grund av induktion av CYP3A4 av LUM	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.
erytromycin	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A4 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 dospåse varannan dag 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.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA På grund av hämning av CYP3A av flukonazol	Ingen dosjustering av lumakaftor/ivakaftor rekommenderas vid samadministrering med flukonazol.
	↓ 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	En högre dos flukonazol kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för flukonazol, vilket kan reducera dess effekt.

Antiinflammatoriska:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen På grund av induktion av CYP3A/2C8/2C9 av LUM	En högre dos ibuprofen kan krävas för att få önskad klinisk effekt. Lumakaftor/ivakaftor kan minska exponeringen för ibuprofen, vilket kan reducera dess effekt.
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	Samtidig användning av lumakaftor/ivakaftor med dessa antimykobakteriella 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.
	↔ rifampicin, rifapentin	
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 implantanterbara, 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.
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.
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 interaktionsstudier. 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.

Graviditet

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. 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

Inga humandata av effekten av lumakaftor och/eller ivakaftor på fertiliteten finns tillgängliga. 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.

Trafik

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.

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var dyspné (14,0 %), diarré (11,0 %) och illamående (10,2 %).

Allvarliga biverkningar inkluderade hepatobiliära händelser, t.ex. förhöjda transaminaser (0,5 %), kolestatisk hepatit (0,3 %) och leverencefalopati (0,1 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som sågs i de placebokontrollerade studierna i fas 3 under 24 veckor (prövning 809-103 och 809-104) hos patienter från 12 år och äldre och från en placebokontrollerad studie under 24 veckor hos patienter mellan 6 och mindre än 12 år (prövning 809-109), som är homozygota för *F508del*-mutation i *CFTR*-genen redovisas i tabell 5 och listas per organsystemklass och frekvens. Även biverkningar som observerades med enbart ivakaftor anges i tabell 5. 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 5: 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, bröstorg och mediastinum	mycket vanliga	Nästäppa, dyspné, produktiv hosta, ökad sputumproduktion
	vanliga	Onormal andning, orofaryngal smärta, bihålebesvär*, rinorré, faryngalt erytem*, bronkospasm
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
	vanliga	

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oregelbunden menstruation, dysmenorré, metrorragi, knöl i bröstet*
	mindre vanliga	Menorragi, amenorré, polymenorré, bröstinflammation*, gynekomasti*, bröstvårtebesvär*, 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.

§ 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 809-105) motsvarade dem från de 24-veckors placebokontrollerade studierna (se avsnitt Farmakodynamik).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hepatobiliära biverkningar

Under prövning 809-103 och 809-104 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Respiratoriska biverkningar

Under prövningarna 809-103 och 809-104 var incidensen av andningsrelaterade biverkningar (t.ex. obehag i bröstet, dyspné, bronkospasm och onormal andning) 26,3 % hos de lumakaftor/ivakaftor-behandlade patienterna jämfört med 17,0 % hos de patienter som fick placebo. Incidensen av dessa biverkningar var högre hos patienter med lägre FEV₁ före behandling. Cirka tre fjärdedelar av biverkningarna 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 Varningar och försiktighet).

Under en 24-veckors öppen, klinisk studie i fas 3b (prövning 809-011 [del B]) på 46 patienter i åldrarna 12 år och äldre med avancerad lungsjukdom ($\text{ppFEV}_1 < 40$) [genomsnittligt ppFEV_1 29,1 vid baslinjen (intervall: 18,3 till 42,0)], var incidensen av respiratoriska biverkningar 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 biverkning, tre patienter fick senare sin dos reducerad och för tre patienter sattes behandlingen ut. Inga allvarliga respiratoriska biverkningar, dosreduktioner eller utsättningar av behandlingen observerades hos patienter där behandlingen inleddes med halva dosen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Menstruationsrubbningar

Under prövningarna 809-103 och 809-104 var incidensen av kombinerade menstruationsrubbningar (amenorré, dysmenorré, menorragi, 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 Interaktioner). 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 809-103 och 809-104 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 Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Säkerhetsuppgifterna för lumakaftor/ivakaftor utvärderades hos 46 patienter i åldern 1 till mindre än 2 år (prövning 809-122), 60 patienter mellan 2 och 5 år (prövning 809-115), 161 patienter mellan 6 och mindre än 12 år (prövningarna 809-011 och 809-109) 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 prövningarna 809-103 och 809-104.

Den totala säkerhetsprofilen för dessa pediatrika patienter överensstämde generellt med den för vuxna patienter. Få utvalda biverkningar rapporteras specifikt i den pediatrika populationen.

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 809-115) och säkerhetsdata för patienter mellan 6 och mindre än 12 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 809-110) deltog, stämde generellt överens med de tidigare 24-veckorsstudierna på patienter mellan 6 och mindre än 12 år (prövning 809-011 och prövning 809-109).

Beskrivning av utvalda biverkningar för patienter mellan 1 och mindre än 12

Hepatobiliära biverkningar

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor av 58 patienter mellan 6 och mindre än 12 år (prövning 809-011) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 och $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 % och 19,3 %. Inga patienter hade totala bilirubinnivåer $> 2 \times \text{ULN}$. Doseringen av lumakaftor/ivakaftor bibehölls eller återupptogs med tillfredsställande resultat efter avbrott hos alla patienter med transaminasförhöjningar, förutom hos 1 patient som avbröt behandlingen.

Under den placebokontrollerade kliniska studien i fas 3 under 24 veckor på 204 patienter mellan 6 och mindre än 12 år (prövning 809-109) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 och $> 3 \times \text{ULN}$ 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 $> 2 \times \text{ULN}$. Två patienter i lumakaftor/ivakaftor-gruppen och två patienter i placebogruppen avbröt behandlingen på grund av transaminasförhöjningar.

Under den öppna kliniska studien i fas 3 på 24 veckor på 60 patienter från 2 till 5 år (prövning 809-115) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 och $> 3 \times \text{ULN}$ 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) och 15,0 % (9/60). Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på $> 2 \times \text{ULN}$. Tre patienter avbröt behandlingen med lumakaftor/ivakaftor permanent på grund av transaminasförhöjningar.

Under den öppna kliniska studien i fas 3 under 24 veckor på 46 patienter mellan 1 och mindre än 2 år (prövning 809-122) var incidensen för högsta transaminasnivåer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 och $> 3 \times \text{ULN}$ 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) och 10,9 % (5/46). Inga patienter hade totala bilirubinnivåer på $> 2 \times \text{ULN}$. En patient avbröt behandlingen med lumakaftor/ivakaftor på grund av transaminasförhöjningar.

Respiratoriska biverkningar

Under den öppna kliniska studien i fas 3 (prövning 809-011) under 24 veckor på 58 patienter från 6 till mindre än 12 år (medelbaseline-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 809-109) på patienter mellan 6 och mindre än 12 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av Orkambi. 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.

Farmakodynamik

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 809-109 med patienter mellan 6 och mindre än 12 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 809-115 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.

I prövning 809-122 på patienter i åldern 1 till mindre än 2 år som var homozygota för *F508del-CFTR*-mutationen, resulterade behandling med lumakaftor/ivakaftor i en minskning av svettklorid vecka 4 som bestod till och med vecka 24. Den genomsnittliga absoluta förändringen från baslinjen av svettklorid vecka 24 var $-29,1$ (13,5) mmol/l (95 % KI: $-34,8$; $-23,4$). Dessutom var den absoluta genomsnittliga (SD) förändringen av svettklorid från vecka 24 till vecka 26, dvs. efter den behandlingsfria (washout) perioden på 2 veckor, $27,3$ (11,1) mmol/l (95 % KI: $22,3$; $32,3$). Denna förändring representerar en återgång mot baslinjen efter washout av behandlingen.

Förändringar av FEV_1

Även förändringar av $ppFEV_1$ 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 $ppFEV_1$ 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.

Hjärtelektrofysiologi

Inga betydelsefulla förändringar av QTc-intervall eller blodtryck observerades i en grundlig klinisk QT-studie för lumakaftor 600 mg en gång dagligen/ivakaftor 250 mg var 12:e timme och lumakaftor $1\ 000$ mg en gång dagligen/ivakaftor 450 mg var 12:e timme.

Klinisk effekt och säkerhet

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 hyperton saltlösning). Patienter från dessa prövningar uppfyllde kriterierna för att rekryteras till en blind förlängningsstudie.

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 (se tabell 6). 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 medelvärde av den absoluta förändringen (95 % KI) i ppFEV₁ från baslinjen 2,51 procentenheter i de sammanslagna prövningarna 809-103 och 809-104 ($P < 0,0001$). 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 medelvärde av den absoluta förändringen (95 % KI) av ppFEV₁ från baslinjen i de sammanslagna prövningarna 809-103 och 809-104 3,39 procentenheter ($P = 0,0382$) för patienter med ppFEV₁ <40 och 2,47 procentenheter ($P < 0,0001$) för patienter med ppFEV₁ ≥40.

	Prövning 809-103		Prövning 809-104		Sammanslagna (prövning 809-103 och prövning 809-104)	
	Placebo (n=184)	LUM 400 mg var	Placebo (n=187)	LUM 400 mg var	Placebo (n=371)	LUM 400 mg var

			12:e timme/ VA 250 mg var 12:e timme (n=182)		12:e timme/VA 250 mg var 12:e timme (n=1 87)		12:e timme/ VA 250 mg var 12:e timme (n=3 69)
Absolut förändring av ppFEV₁ v vecka 24 (procenth eter)	Behandlings sk illnad	–	2,41 (P=0,0003) [§]	–	2,65 (P=0,0011) [§]	–	2,55 (P<0,0 001)
	Förändring inom gruppe n	–0,73 (P=0, 2168)	1,68 (P=0,0 051)	–0,02 (P=0, 9730)	2,63 (P<0,0 001)	–0,39 (P<0, 3494)	2,16 (P<0,0 001)
Relativ förändring a v ppFEV₁ veck a 24 (%)	Behandlings sk illnad	–	4,15 (P=0,0 028) [§]	–	4,69 (P=0,0 009) [§]	–	4,4 (P<0,00 01)
	Förändring inom gruppe n	–0,85 (P=0, 3934)	3,3 (P=0,00 11)	0,16 (P=0,8 793)	4,85 (P<0,0 001)	–0,34 (P=0, 6375)	4,1 (P<0,00 01)
Absolut förändring a v BMI vecka 2 4 (kg/m²)	Behandlings sk illnad	–	0,13 (P=0,1 938)	–	0,36 (P<0,0 001) [§]	–	0,24 (P=0,0 004)
	Förändring inom gruppe n	0,19 (P=0,0 065)	0,32 (P<0,0 001)	0,07 (P=0,2 892)	0,43 (P<0,0 001)	0,13 (P=0,0 066)	0,37 (P<0,0 001)
Absolut förändring a v CFQ-R respiratorisk domän veck a 24 (poäng)	Behandlings sk illnad	–	1,5 (P=0,35 69)	–	2,9 (P=0,07 36)	–	2,2 (P=0,05 12)
	Förändring inom gruppe n	1,1 (P=0,34 23)	2,6 (P=0,02 95)	2,8 (P=0,01 52)	5,7 (P<0,00 01)	1,9 (P=0,02 13)	4,1 (P<0,00 01)
Andel patien ter med ≥5 % relativ förändring a v ppFEV₁ ve cka 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Oddsquot t	–	1,43 (P=0,1 208)	–	1,90 (P=0,0 032)	–	1,66 (P=0,0 013)
Antal lungexacerb ation er fram till vecka 24	Antal händelser (frekvens pe r 48 veckor)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Frekvenskvo t	–	0,66 (P=0,0 169)	–	0,57 (P=0,0 002)	–	0,61 (P<0,0 001)
*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.							

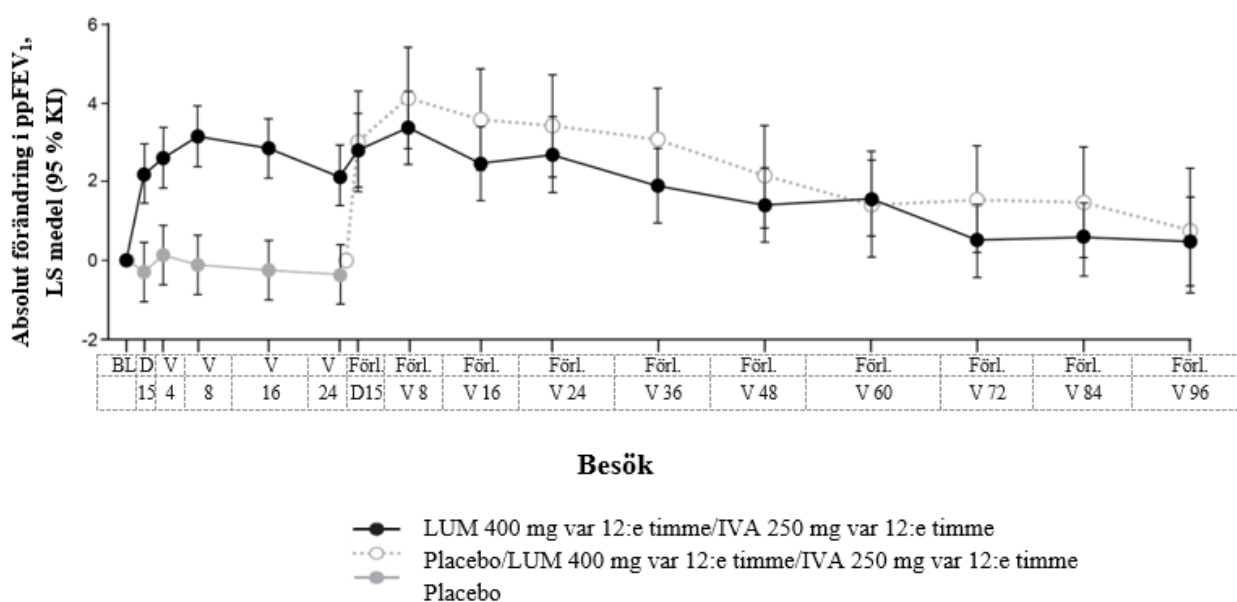
Vecka 24 var andelen patienter utan lungexacerbationer signifikant högre bland de patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor jämfört med placebo. I den sammanslagna analysen var frekvensförhållandet för exacerbationer fram till vecka 24 hos deltagare som behandlades med lumakaftor/ivakaftor (lumakaftor 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 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 809-105 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 809-103 och prövning 809-104. 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 809-103 eller prövning 809-104 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 809-105 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 809-105 med en känslighetsanalys som omfattade data upp till vecka 96 i prövning 809-105.

Patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 809-103 eller prövning 809-104 uppvisade en effekt som behölls med hänsyn till baslinjen efter ytterligare 96 veckor i prövning 809-105. För patienter som övergick från placebo till aktiv behandling sågs samma förändringar som observerades hos patienter som behandlades med lumakaftor/ivakaftor i prövning 809-103 eller prövning 809-104 (se tabell 6). Resultaten från prövning 809-105 visas i figur 1 och tabell 7.

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



[†] Från prövningarna 809-103, 809-104 och 809-105.

Tabell 7: Långsiktig effekt av lumakaftor/ivakaftor i prövning 809-105*						
	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) [#]		
Baslinje och effektmått	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde	Medel (SD)	LS medel (95 % KI)	P-värde
Baslinje ppFEV ₁ § 1	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolut förändring av ppFEV ₁ 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 ppFEV ₁ 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
	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		

BMI vid baslinjen (kg/m ²) [§]						
Absolut förändring från baslinjen i BMI (kg/m ²)						
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 % CI) (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 prövningarna 809-103 och 809-104 (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 prövningarna 809-103 och 809-104 (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 809-105. Baslinje för gruppen lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme var baslinjen för prövningarna 809-103 och 809-104.

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

Prövning 809-102 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 predicerades 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 Varningar och försiktighet).

Pediatrisk population

Prövningar på patienter med CF mellan 6 och mindre än 12 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 809-109 var en placebokontrollerad klinisk studie i fas 3 under 24 veckor på 204 patienter med CF mellan 6 och mindre än 12 år (medel 8,8 år). Prövning 809-109 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 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 8 nedan.

Tabell 8: Sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat i prövning 809-109			
		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 domä n 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 809-011 och prövning 809-109 ingick i en multicenter -, förlängd övergångsstudie i fas 3 (prövning 809-110). Denna förlängningsprövning utformades för att utvärdera säkerhet och effekt för långtidsbehandling av lumakaftor/ivakaftor. Av de 262 patienterna som fick någon behandling i prövning 809-011 eller prövning 809-109, doserades 239 (91 %) och fick aktiv behandling (patienter mellan 6 och mindre än 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 Biverkningar) . Sekundära effektresultat och frekvensen för händelser med pulmonära exacerbationer per patientår presenteras i tabell 9.

Tabell 9: Långsiktig effekt för lumakaftor/ivakaftor i prövning 809-110				
	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)
	n = 101		n = 128	
Baslinje LCI _{2.5} ^{**†}	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	

Tabell 9: Långsiktig effekt för lumakaftor/ivakaftor i prövning 809-110				
	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)
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/m²) ‡-	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 809-109 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 809-109 (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 809-011 [n=49] eller prövning 809-109 [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 baslinjen i prövning 809-011 och prövning 809-109 (övergripande studie) och motsvarande n hänvisar till analyssettet 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 809-109 och i prövning 809-110, som utvärderades under den kumulativa studieperioden för L/I; ROS = Rollover Set (övergångsset) (n=96) omfattar försökspersoner som fick placebo i prövning 809-109 och L/I i prövning 809-110, som utvärderades under den aktuella studieperioden i prövning 809-110.				

Prövning 809-115: Säkerhets- och tolerabilitetsstudie på pediatrika patienter med CF mellan 2 och 5 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

Prövning 809-115 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 10. Den kliniska relevansen av omfattningen av dessa förändringar hos barn i åldern 2 till 5 år med cystisk fibros har inte tydligt fastställts i samband med långtidsbehandling.

Tabell 10: Sammanfattning av sekundära resultat i prövning 809-115

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.

Prövning 809-122: Säkerhets- och tolerabilitetsstudie på pediatrika patienter med CF mellan 1 och mindre än 2 år som är homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen

I prövning 809-122 del B utvärderades det primära effektmåttet för säkerhet och tolerabilitet hos 46 patienter under 24 veckor (genomsnittlig ålder vid baslinjen var 18,1 månader). Sekundära effektmått som utvärderades var farmakokinetik och absolut förändring från baslinjen av svettklorid vecka 24 (se

Farmakodynamisk effekt). Utifrån vikt vid screening fick patienterna granulat blandat med mat var 12:e timme i 24 veckor vid en dos om lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg granulat (patienter som vägde 7 kg till < 9 kg) eller lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg granulat (patienter som vägde 9 kg till < 14 kg) eller lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg granulat (patienter som vägde $\geq$ 14 kg) som tillägg till sina förskrivna CF-behandlingar. För att utvärdera effekter av behandlingssättning fick patienterna komma på ett säkerhetsuppföljningsbesök efter en behandlingsfri (washout) period på 2 veckor.

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 Dosering).

Farmakokinetik

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 Interaktioner).

Efter oral administrering av lumakaftor 400 mg var 12:e timme/ivakaftor 250 mg var 12:e timme efter måltid var steady state-medelvärde ($\pm$ 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-medelvärde ($\pm$ 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 (variationskoefficient i procent [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 (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_{0-12h} 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 Dosering, Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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 Dosering).

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.

Pediatrisk population

Exponeringarna är liknande mellan vuxna och de pediatrika populationerna baserat på populationsanalys (PK) som presenteras i tabell 11 nedan.

Tabell 11: Medele exponering (SD) för lumakaftor och ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Vikt	Dos	Medel (SD) lumakaftor AUC _{ss} (µg*h/ml)	Medel (SD) ivakaftor AUC _{ss} (µg*h/ml)
Patienter mellan 1 och < 2 år	7 kg till < 9 kg N=1	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg dospåse var 12:e timme	234	7,98
	9 kg till < 14 kg N=44	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg dospåse var 12:e timme	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥ 14 kg N=1	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg dospåse var 12:e timme	116	5,82
Patienter mellan 2 och 5 år	< 14 kg N=20	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg dospåse var 12:e timme	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥ 14 kg N=42	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg dospåse var 12:e timme	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patienter mellan 6 och < 12 år	N=62	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienter mellan 12 och < 18 år	N=98	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Patienter från 18 år och äldre	N=55	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg var 12:e timme	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Anmärkning: Exponeringar för patienter som är yngre än 18 år kommer från populationsfarmakokinetiska analyser. Exponeringar för vuxna patienter kommer från icke-kompartmentella analyser.

Prekliniska uppgifter

Lumakaftor

Gångse 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 indikerar en liten relevans för klinisk användning. Icke-kliniska data visar ingen särskild risk för människa baserat på gångse 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 telemetrastudie 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 blodtrycksparametrarna för hundar vid orala engångsdoser på upp till 60 mg/kg (se avsnitt Farmakodynamik).

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 (vilket gav exponeringar som var cirka 4 gånger de som erhålls med den maximala rekommenderade dosen för människa av ivakaftorkomponenten av Orkambi, baserat på summerade AUC för ivakaftor och dess metaboliter). 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

Gråstarr 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. Gråstarr observerades inte hos foster från honråttor som behandlats under organgenesskedet av fosterutvecklingen, hos råttungar som exponerats i viss grad genom modersmjölken före avvänjning och i studier av toxicitet vid upprepade dosering med ivakaftor. Det är oklart vilken potentiell signifikans dessa fynd har för människa.

Lumakaftor och ivakaftor

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 75 mg lumakaftor och 94 mg 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.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosacetatsuccinat
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år

Blandningen har visats vara stabil i en timme.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Vita till benvita granulat.

Förpackningsinformation

Granulat i dospåse 100 mg/125 mg Vita till benvita granulat

4 x 14 dospåsar dospåse, 107926:-, F

Granulat i dospåse 150 mg/188 mg Vita till benvita granulat

4 x 14 dospåsar dospåse, 107926:-, F

Granulat i dospåse 75 mg/94 mg Vita till benvita granulat

4 x 14 dospåsar dospåse, 107926:-, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Granulat i dospåse 100 mg/125 mg

Granulat i dospåse 150 mg/188 mg