

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lumacaftor (lumacaftorum) 100 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 125 mg.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține lumacaftor (lumacaftorum) 200 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 125 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Comprimate roz, ovale (cu dimensiunile 14 × 7,6 × 4,9 mm) inscripționate cu „1V125” cu cerneală neagră pe o parte.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

Comprimate roz, ovale (cu dimensiunile 14 × 8,4 × 6,8 mm) inscripționate cu „2V125” cu cerneală neagră pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orkambi comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC) cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (*CFTR*) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Orkambi trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației *F508del* pe ambele alele ale genei *CFTR*.

Doze

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste

Vârsta	Concentrație	Doză (administrare la interval de 12 ore)	
		Dimineața	Seara
Între 6 și <12 ani	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate
12 ani și peste	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimate	2 comprimate

Pacienții pot începe tratamentul în orice zi din săptămână.

Acest medicament trebuie luat cu alimente cu conținut lipidic. Trebuie să se consume o masă sau o gustare cu conținut lipidic imediat înainte sau imediat după administrarea dozei (vezi pct. 5.2).

Doză omisă

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la doza omisă, doza programată trebuie luată împreună cu alimente cu conținut lipidic. Dacă au trecut mai mult de 6 ore, pacientul trebuie instruit să aștepte până la următoarea doză programată. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori CYP3A

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când este inițiat tratamentul cu inhibitori ai CYP3A la pacienții la care se administrează în momentul respectiv Orkambi. Cu toate acestea, atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie redusă la un comprimat zilnic în prima săptămână de tratament, pentru a permite efectul de inducere la starea de echilibru al lumacaftorului. După această perioadă, tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică recomandată (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Începerea tratamentului la pacienții care iau inhibitori puternici ai CYP3A

Vârsta	Concentrație	Săptămâna 1 de tratament	Începând cu săptămâna 2
Între 6 și <12 ani	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 comprimat pe zi	Începând cu ziua 8 și ulterior, administrarea dozei trebuie să se facă la doza zilnică recomandată
12 ani și peste	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg		

Dacă tratamentul este întrerupt timp de peste o săptămână și este apoi reinițiat în timpul administrării de inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie redusă la un comprimat zilnic în prima săptămână de reinițiere a tratamentului (vezi Tabelul 2). După această perioadă, tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică recomandată (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) se recomandă reducerea dozei.

Nu există experiență privind utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului,

Orkambi trebuie să se utilizeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la o doză redusă (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Pentru ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, vezi Tabelul 3.

Tabelul 3: Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârsta	Concentrație	Doza zilnică totală			
		Moderată (Child-Pugh clasa B)		Severă (Child-Pugh clasa C)	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
Între 6 și <12 ani	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimate	1 comprimat	1 comprimat sau mai puțin frecvent*	1 comprimat sau mai puțin frecvent*
12 ani și peste	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg				

* Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate; frecvența poate fi redusă atât pentru doza de dimineață, cât și pentru doza de seară.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orkambi la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Pacienții nu trebuie să mestece, să spargă sau să dizolve comprimatele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor nu este eficace la pacienții cu FC care au mutația *F508del* pe o alelă plus o a doua alelă cu o mutație preconizată să ducă la o lipsă de producere a CFTR sau care nu răspunde la ivacaftor *in vitro* (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu FC care au o mutație de sincronizare (clasa III) la nivelul genei *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor nu a fost studiat la pacienții cu FC care au o mutație de sincronizare (clasa III) la nivelul genei *CFTR* pe o alelă, cu sau fără mutația *F508del* pe cealaltă alelă. Întrucât expunerea la ivacaftor este redusă în mod foarte semnificativ atunci când acesta este administrat în asociere cu lumacaftor, combinația lumacaftor/ivacaftor nu trebuie să se utilizeze la acești pacienți.

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (de exemplu, disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu un volum expirator forțat procentual preconizat pe secundă (ppFEV₁) <40 și pot determina oprirea administrării medicamentului. Experiența clinică la pacienții cu o valoare ppFEV₁ < 40 este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei (vezi pct. 4.8). La unii pacienți a fost de asemenea observată o scădere tranzitorie a FEV₁ în urma inițierii tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu boală hepatică avansată

Pacienții cu FC pot prezenta anomalii ale funcției ficatului, inclusiv boală hepatică avansată. A fost raportată agravarea disfuncției hepatice la pacienții cu boală hepatică avansată. A fost raportată decompensarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică cu rezultat letal, la pacienții cu FC și ciroză preexistentă cu hipertensiune portală cărora li se administra lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor trebuie să se utilizeze cu prudență la pacienții cu boală hepatică avansată și numai dacă se preconizează că beneficiile vor depăși riscurile. Dacă lumacaftor/ivacaftor se utilizează la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați atent după inițierea tratamentului și doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Reacții adverse hepatobiliare

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost raportată frecvent la pacienții cu FC cărora li se administra lumacaftor/ivacaftor. În unele situații, aceste creșteri au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorii bilirubinei totale serice. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost observată mai frecvent la copiii și adolescenții decât la pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

Deoarece nu poate fi exclusă o asociere cu leziunile hepatice, se recomandă efectuarea analizelor funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor, la interval de 3 luni în timpul primului an de tratament și anual, după aceea. În cazul pacienților cu antecedente de creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST sau ale bilirubinemiei, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor serice ale ALT sau AST, cu sau fără creșterea valorii bilirubinemiei (fie ALT, fie AST > 5 x limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST > 3 x LSN cu bilirubinemie > 2 x LSN și/sau icter clinic), administrarea dozelor de lumacaftor/ivacaftor trebuie oprită și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la remiterea anomaliilor. Trebuie efectuată o investigație detaliată a cauzelor posibile și pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se decela progresia clinică. După remiterea creșterilor valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării administrării dozelor (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Depresie

Depresia (care include ideeație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor

suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Interacțiuni cu medicamentele

Substraturi ale CYP3A

Lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A. Administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP3A sau substraturi ale CYP3A cu un indice terapeutic îngust nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Contraceptivele hormonale, inclusiv cele cu administrare orală, injectabilă, transdermică și implanturile, nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu Orkambi (vezi pct. 4.5).

Inductori puternici ai CYP3A

Ivacaftor este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, rifampicină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Cataractă

Cazurile de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu lumacaftor/ivacaftor și ivacaftor în monoterapie. Deși în unele cazuri au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), un posibil risc atribuibil ivacaftorului nu poate fi exclus (vezi pct. 5.3). Se recomandă examene oftalmologice inițiale și de urmărire la pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor.

Pacienți după transplantul de organe

Lumacaftorul/ivacaftorul nu a fost studiat la pacienții cu FC la care s-a efectuat transplant de organe. Prin urmare, utilizarea la pacienții cărora li s-a efectuat transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiuni cu medicamentele imunosupresoare.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza expunerii și a dozelor indicate, profilul interacțiunilor este considerat a fi același pentru toate concentrațiile și formele farmaceutice.

Atunci când se administrează în monoterapie, lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A și ivacaftor este un inhibitor slab al CYP3A. Există posibilitatea ca alte medicamente să influențeze efectul lumacaftor/ivacaftor atunci când sunt administrate concomitent, precum și posibilitatea ca lumacaftor/ivacaftor să influențeze efectul altor medicamente.

Potențialul altor medicamente de a influența efectul lumacaftor/ivacaftor

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, nu a influențat expunerea la lumacaftor, dar a crescut expunerea la ivacaftor de 4,3 ori. Din cauza efectului de inducere pe care îl are lumacaftorul asupra CYP3A, la starea de echilibru, expunerea netă la ivacaftor atunci când este administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A nu se preconizează să o depășească pe cea observată în cazul administrării fără lumacaftor, la o doză de 150 mg la interval de 12 ore, adică doza aprobată pentru ivacaftor ca monoterapie.

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când este inițiat tratamentul cu inhibitori ai CYP3A la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Cu toate acestea, atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul utilizării concomitente cu inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A.

Inductori ai CYP3A

Administrarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A, a avut un efect minim asupra expunerii la lumacaftor, însă a scăzut expunerea la ivacaftor (ASC) cu 57%. Prin urmare, administrarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul utilizării concomitente cu inductori moderați sau slabi ai CYP3A.

Potențialul lumacaftor/ivacaftor de a influența efectul altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A. Ivacaftor este un inhibitor slab al CYP3A atunci când este administrat ca monoterapie. Efectul net al terapiei cu lumacaftor/ivacaftor se preconizează să fie inducerea puternică a CYP3A. Prin urmare, utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și substraturi ale CYP3A poate scădea expunerea la aceste substraturi (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale gp P

Studiile *in vitro* au indicat că lumacaftor are potențialul de a inhiba și, totodată, de a induce gp P. În plus, un studiu clinic privind monoterapia cu ivacaftor a arătat că ivacaftorul este un inhibitor slab al gp P. Prin urmare, utilizarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu substraturi gp P (de exemplu, digoxină) poate modifica expunerea la aceste substraturi.

Substraturi ale CYP2B6 și CYP2C

Interacțiunea cu substraturile CYP2B6 și CYP2C nu a fost studiată *in vivo*. Studiile *in vitro* sugerează că lumacaftorul are potențialul de a induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19; cu toate acestea, inhibarea CYP2C8 și CYP2C9 a fost observată, de asemenea, *in vitro*. În plus, studiile *in vitro* sugerează că ivacaftorul poate inhiba CYP2C9. Prin urmare, utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor poate modifica (în sensul creșterii sau al scăderii) expunerea la substraturile CYP2C8 și CYP2C9, poate scădea expunerea la substraturile CYP2C19 și poate scădea substanțial expunerea la substraturile CYP2B6.

Potențialul lumacaftor/ivacaftor de a interacționa cu transportorii

Experimentele *in vitro* au arătat că lumacaftorul este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP). Administrarea concomitentă a Orkambi cu medicamente care inhibă BCRP poate crește concentrația plasmatică a lumacaftorului. Lumacaftorul inhibă transportorul anionic organic (OAT) 1 și 3. Lumacaftorul și ivacaftorul sunt inhibitori ai BCRP. Administrarea concomitentă a Orkambi cu medicamente care sunt substraturi ale OAT1/3 și ale transportului BCRP poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Lumacaftorul și ivacaftorul nu sunt inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3 și ai transportorului cationic organic (OCT) 1 și 2. Ivacaftorul nu este un inhibitor al OAT1 și OAT3.

Interacțiuni cunoscute și alte interacțiuni medicamentoase potențial semnificative

Tabelul 4 prezintă efectul cunoscut sau preconizat al lumacaftor/ivacaftor asupra altor medicamente sau efectul altor medicamente asupra lumacaftor/ivacaftor. Informațiile raportate în Tabelul 4 derivă în principal din studiile *in vitro*. Recomandările furnizate în coloana „Comentariu clinic” din Tabelul 4 se bazează pe studiile privind interacțiunile, relevanța clinică sau interacțiunile preconizate în funcție de căile de eliminare. Interacțiunile cu cea mai mare relevanță clinică sunt prezentate primele.

Tabelul 4: Interacțiuni medicamentoase cunoscute și alte interacțiuni potențial semnificative – recomandări privind doza pentru utilizarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu alte medicamente

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
Medicamente administrate concomitent cu cea mai mare relevanță clinică		
Antialergice:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8/2C9 de către LUM	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast. Trebuie să se aplice monitorizarea clinică adecvată, așa cum este rezonabil, la administrarea concomitentă cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la montelukast, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
fexofenadină	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ fexofenadină Ca urmare a inducerii sau inhibării posibile a gp P	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
Antibiotice:		
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către claritromicină, telitromicină	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
	↓ claritromicină, telitromicină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Doza de lumacaftor/ivacaftor trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv claritromicină sau telitromicină. Trebuie să se ia în considerare o alternativă la aceste antibiotice, cum este azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la claritromicină și telitromicină, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către eritromicină	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când se administrează concomitent cu eritromicină.
	↓ eritromicină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Trebuie să se ia în considerare o alternativă la eritromicină, cum este azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la eritromicină, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
Anticonvulsivante:		
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către aceste anticonvulsivante	
	↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată. Expunerile la ivacaftor și anticonvulsivant pot fi scăzute semnificativ, ceea ce poate reduce eficacitatea ambelor substanțe active.
Antifungice:		
itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către aceste antifungice	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active		
	Efectul	Comentariu clinic
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Doza de lumacaftor/ivacaftor trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice.
	↓ posaconazol Ca urmare a inducerii UGT de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive, dacă astfel de medicamente sunt necesare. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la aceste antifungice, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când se administrează concomitent cu fluconazol.
	↓ fluconazol Ca urmare a inducerii de către LUM; fluconazolul este eliminat în principal prin excreție renală sub formă de medicament nemodificat; cu toate acestea, în cazul inductorilor puternici a fost observată reducerea modestă a expunerii la fluconazol	Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la fluconazol, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
Antiinflamatoare:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8/2C9 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la ibuprofen, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
Antimicobacteriene:		

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active		
	Efectul	Comentariu clinic
rifabutină, rifampicină*, rifapentină	↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către aceste antimicobacteriene	
	↓ rifabutină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și aceste antimicobacteriene nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea lumacaftor/ivacaftor. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la rifabutină, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
	↔ rifampicină, rifapentină	
Benzodiazepine:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste benzodiazepine nu este recomandată. Lumacaftor/ivacaftor va scădea expunerile la midazolam și triazolam, ceea ce le va reduce eficacitatea.
Contraceptive hormonale:		
etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni Ca urmare a inducerii CYP3A/UGT de către LUM	Contraceptivele hormonale, inclusiv cele cu administrare orală, injectabilă, transdermică și implanturi, nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la contraceptivele hormonale, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Imunosupresoare:		
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↔ LUM, IVA	

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active		
	Efectul	Comentariu clinic
(utilizate după transplantul de organe)	↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și aceste imunosupresoare nu este recomandată. Lumacaftor/ivacaftor va scădea expunerile la aceste imunosupresoare, ceea ce poate reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată.
Inhibitori ai pompei de protoni:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Ca urmare a inducerii CYP3A/2C19 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la acești inhibitori ai pompei de protoni, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Remedii din plante:		
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către sunătoare	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și sunătoare nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi redusă, ceea ce poate reduce eficacitatea lumacaftor/ivacaftor.
Alte medicamente concomitente cu relevanță clinică		
Antiaritmice:		
digoxină	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ digoxină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a gp P	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la digoxină.
Anticoagulante:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ dabigatran Ca urmare a inducerii sau inhibării posibile a gp P	Trebuie utilizată monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente cu lumacaftor/ivacaftor. Poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la dabigatran.
warfarină	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ warfarină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a CYP2C9 de către LUM	Raportul normalizat internațional (INR) trebuie monitorizat atunci când este necesară administrarea concomitentă a warfarinei cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la warfarină.
Antidepresive:		
	↔ LUM, IVA	

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active		
	Efectul	Comentariu clinic
citalopram, escitalopram, sertralină	↓ citalopram, escitalopram, sertralină Ca urmare a inducerii CYP3A/2C19 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la aceste antidepresive, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
bupropionă	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropionă Ca urmare a inducerii CYP2B6 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la bupropionă, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
Corticosteroizi sistemici:		
metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednisolon, prednison Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la metilprednisolon și prednison, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Blocante ale receptorilor H2:		
ranitidină	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ ranitidină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a gp P	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la ranitidină.
Hipoglicemiante orale:		
repaglinidă	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinidă Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la repaglinidă, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Pe baza studiilor privind interacțiunile. Toate celelalte interacțiuni sunt preconizate.

Rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a THC în urină

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a tetrahidrocanabinolului (THC) în urină la pacienții cărora li s-a administrat Orkambi. Trebuie luată în considerare o metodă alternativă de verificare a rezultatelor.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lumacaftor/ivacaftor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale cu lumacaftor și ivacaftor nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării și funcției de reproducere, în timp ce efectele au fost observate numai cu ivacaftor, la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să evite utilizarea de lumacaftor/ivacaftor în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei necesită tratament cu lumacaftor/ivacaftor.

Alăptarea

Date limitate arată că ivacaftor și lumacaftor sunt excretate în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date provenite din studii pe oameni privind efectele lumacaftor și/sau ivacaftor asupra fertilității. Lumacaftor nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan. Ivacaftor a afectat fertilitatea și indicii de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivacaftor, care este unul dintre componentele active ale Orkambi, are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ivacaftor poate provoca amețeală (vezi pct. 4.8).

Pacienții care manifestă amețeală în timp ce li se administrează Orkambi trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt dispneea (14,0%), diareea (11,0%) și greața (10,2%).

Reacțiile adverse grave au inclus evenimente hepatobiliare, de exemplu, creștere a valorilor serice ale transaminazelor (0,5%), hepatită colestatică (0,3%) și encefalopatie hepatică (0,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate din studiile de fază 3, controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (studiile 809-103 și 809-104) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste și dintr-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-109), cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* sunt prezentate în Tabelul 5 și sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență. Reacțiile adverse observate în cazul administrării de ivacaftor în monoterapie sunt prezentate, de asemenea, în Tabelul 5. Reacțiile adverse sunt organizate conform clasificării de frecvență MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și la pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	foarte frecvente	Rinofaringită*
	frecvente	Infecție a tractului respirator superior, rinită
Tulburări psihice	cu frecvență necunoscută	Depresie
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frecvente	Cefalee, amețeală*
	mai puțin frecvente	Encefalopatie hepatică†
Tulburări acustice și vestibulare	frecvente	Durere auriculară*, disconfort auricular*, tinitus*, hiperemie a membranei timpanice*, tulburare vestibulară*
	mai puțin frecvente	Congestie auriculară*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	foarte frecvente	Congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută
	frecvente	Respirație anormală, durere orofaringiană, congestie sinusală*, rinoree, eritem faringian*, bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente	Durere abdominală*, durere în partea de sus a abdomenului, diaree, greață
	frecvente	Flatulență, vărsături
Tulburări hepatobiliare	frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
	mai puțin frecvente	Hepatită colestatică‡
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	frecvente	Menstruație neregulată, dismenoree, metroragie, masă la nivelul sânului*
	mai puțin frecvente	Menoragie, amenoree, polimenoree, inflamație mamară*, ginecomastie*, tulburare mamelonară*, durere mamelonară*, oligomenoree
Investigații diagnostice	foarte frecvente	Bacterii în spută*
	frecvente	Valori crescute ale creatin fosfokinazei sangvine
	mai puțin frecvente	Creștere a tensiunii arteriale

* Reacții adverse și frecvențe observate la pacienții din cadrul studiilor clinice cu ivacaftor în monoterapie.

† 1 pacient din 738

‡ 2 pacienți din 738

Datele de siguranță provenite de la 1029 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*, tratați cu lumacaftor/ivacaftor pentru o perioadă suplimentară de până la 96 săptămâni în cadrul unui studiu de tranziție privind siguranța și eficacitatea

pe termen lung (studiul 809-105) au fost similare celor din studiile controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse hepatobiliare

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost 0,8%, 2,0% și 5,2% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor; respectiv de 0,5%, 1,9% și 5,1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse legate de valorile serice ale transaminaze a fost de 5,1% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și, respectiv, de 4,6% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Șapte pacienți cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor au prezentat reacții adverse hepatice grave cu creștere a valorilor serice ale transaminazelor, inclusiv 3 pacienți cu creștere concomitentă a bilirubinemiei totale. După întreruperea administrării de lumacaftor/ivacaftor, analizele funcției hepatice au revenit la valoarea inițială ori s-au îmbunătățit substanțial la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

Dintre cei 7 pacienți cu ciroză și/sau hipertensiune portală preexistente cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiilor de fază 3, controlate cu placebo, la un pacient s-a observat agravarea disfuncției hepatice cu valori serice crescute ale ALT, AST, bilirubinei și encefalopatie hepatică. Evenimentul a apărut în decurs de 5 zile de la începutul administrării dozelor și s-a remis după oprirea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4).

În experiența după punerea pe piață au fost raportate cazuri de decompensare a funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică cu rezultat letal, la pacienții cu FC și ciroză preexistentă cu hipertensiune portală tratați cu lumacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse respiratorii

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența reacțiilor adverse respiratorii (de exemplu, disconfort la nivel toracic, dispnee, bronhospasm și respirație anormală) a fost de 26,3% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 17,0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența acestor reacții adverse a fost mai frecventă la pacienții cu valori mai scăzute ale FEV₁ înainte de tratament și, la majoritatea pacienților, evenimentele s-au remis fără întreruperea administrării dozelor. Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui studiu clinic cu durata de 24 săptămâni, deschis, de fază 3b (studiul 809-011 [Partea B]), efectuat la 46 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste cu boală pulmonară avansată (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ mediu de 29,1 la momentul inițial (interval: între 18,3 și 42,0)], incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 65,2%. În subgrupul de 28 pacienți la care s-a inițiat terapia cu administrarea dozei complete de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimate la interval de 12 ore), incidența a fost de 71,4%, iar la cei 18 pacienți la care s-a inițiat terapia cu administrarea unei doze reduse de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimat la interval de 12 ore timp de până la 2 săptămâni, această doză fiind crescută ulterior la doza completă), incidența a fost de 55,6%. Dintre pacienții la care s-a inițiat terapia cu administrarea de lumacaftor/ivacaftor în doză completă, un pacient a manifestat o reacție adversă respiratorie gravă, la trei pacienți s-a redus ulterior doza și la trei pacienți s-a oprit tratamentul. Nu au fost observate reacții adverse respiratorii grave, reduceri ale dozei sau opriri ale tratamentului la pacienții la care s-a inițiat terapia cu administrarea dozei reduse la jumătate (vezi pct. 4.4).

Tulburări menstruale

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența tulburărilor menstruale combinate (amenoree, dismenoree, menoragie, menstruație neregulată, metroragie, oligomenoree și polimenoree) a fost de 9,9% la pacientele tratate cu lumacaftor/ivacaftor și de 1,7% la pacientele cărora li s-a administrat placebo. Aceste evenimente menstruale au apărut mai frecvent în subgrupul de paciente la care se

administrau contraceptive hormonale (25,0%), față de pacientele la care nu se administrau contraceptive hormonale (3,5%) (vezi pct. 4.5). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate și nu au fost grave. La pacientele tratate cu lumacaftor/ivacaftor, aproximativ două treimi dintre aceste reacții adverse s-au remis, iar durata mediană a fost de 10 zile.

Creșterea tensiunii arteriale

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, s-au raportat reacții adverse asociate creșterii tensiunii arteriale (de exemplu, hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută) la 0,9% (7/738) dintre pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și la niciun pacient cărora li s-a administrat placebo.

La pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor (valoare inițială medie de 114 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 69 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică), creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice medii a fost de 3,1 mmHg, iar a tensiunii arteriale diastolice medii a fost de 1,8 mmHg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo (valoare inițială medie de 114 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și de 69 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică), creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice medii a fost de 0,9 mmHg, iar a tensiunii arteriale diastolice medii a fost de 0,9 mmHg.

Procentul de pacienți care au prezentat o valoare a tensiunii arteriale sistolice > 140 mmHg sau a tensiunii arteriale diastolice > 90 mmHg în cel puțin două ocazii a fost de 3,4% și respectiv de 1,5% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 1,6% și 0,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele de siguranță privind lumacaftor/ivacaftor au fost evaluate la 46 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani (studiul 809-122), 60 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (studiul 809-115), la 161 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiile 809-011 și 809-109) și la 194 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu FC cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* și cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiilor clinice. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost incluși în studiile 809-103 și 809-104.

Profilul de siguranță global la acești pacienți copii și adolescenți este compatibil în general cu cel observat la pacienții adulți. Câteva dintre reacțiile adverse selectate sunt raportate în mod specific la copii și adolescenți.

Datele de siguranță pe termen lung provenite dintr-un studiu-extensie de tranziție cu durata de 96 săptămâni (studiul 809-116), efectuat la 57 pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*, au fost în general în concordanță cu studiul anterior cu durata de 24 săptămâni, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (studiul 809-115), și cu datele de siguranță la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani.

Datele de siguranță pe termen lung provenite dintr-un studiu-extensie de tranziție cu durata de 96 săptămâni, efectuat la 239 pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* (studiul 809-110), au fost în general în concordanță cu studiile anterioare cu durata de 24 săptămâni, efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-011 și studiul 809-109).

Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru pacienții cu vârsta între 6 și mai puțin de 12 ani

Reacții adverse hepatobiliare

În timpul studiului clinic de fază 3, deschis, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-011), incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 5,3%, 8,8% și 19,3%. Niciunul dintre pacienți nu a avut niveluri ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Administrarea dozelor de

lumacaftor/ivacaftor a fost menținută sau reluată cu succes după întrerupere la toți pacienții cu creșteri ale transaminazelor, cu excepția unui singur pacient, care a oprit tratamentul.

În timpul studiului clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 204 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-109), incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 1,0%, 4,9% și 12,6% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și de 2,0%, 3,0% și 7,9% la pacienții tratați cu placebo. Niciunul dintre pacienți nu a avut niveluri ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Doi pacienți din grupul cu lumacaftor/ivacaftor și doi pacienți din grupul cu placebo au oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor.

Reacții adverse respiratorii

În timpul studiului clinic de fază 3, deschis, cu durata de 24 săptămâni (studiul 809-011), efectuat la 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (valoarea inițială medie a ppFEV₁ a fost de 91,4), incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 6,9% (4/58).

În timpul studiului clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (studiul 809-109), efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (valoarea inițială medie a ppFEV₁ fost de 89,8), incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 18,4% la pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor și de 12,9% la pacienții la care s-a administrat placebo. S-a observat o scădere a valorii ppFEV₁ la inițierea terapiei în timpul evaluărilor de spirometrie în serie efectuate după administrarea dozei. Modificarea absolută față de valoarea anterioară administrării dozei la 4 până la 6 ore după administrarea dozei a fost de -7,7 în ziua 1 și de -1,3 în ziua 15 la pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor. Scăderea observată după administrarea dozei s-a remis până în săptămâna 16.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lumacaftor/ivacaftor. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

Reacțiile adverse care au apărut cu o incidență crescută de $\geq 5\%$ în perioada utilizării unor doze mai mari decât cele terapeutice comparativ cu perioada de administrare a dozelor terapeutice au fost cefaleea, erupția cutanată tranzitorie generalizată și creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX30

Mecanism de acțiune

Proteina CFTR este un canal de clor prezent la suprafața celulelor epiteliale ale mai multor organe. Mutația *F508del* afectează proteina CFTR în mai multe moduri, în principal cauzând un defect în procesarea și transportul celular, ceea ce reduce cantitatea de CFTR la suprafața celulei. Cantitatea mică de *F508del*-CFTR care ajunge la suprafața celulei are o probabilitate mică de canal deschis

(sincronizare deficitară a canalului). Lumacaftor este un corector CFTR care acționează direct asupra F508del-CFTR pentru a-i îmbunătăți procesarea și transportul celular, crescând astfel cantitatea de CFTR funcțională la suprafața celulei. Ivacaftor este un potențator al CFTR care facilitează transportul sporit al clorului, prin creșterea probabilității de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei. Efectul combinat al lumacaftorului și ivacaftorului este cantitatea și funcționarea sporită a F508del-CFTR la suprafața celulei, ceea ce duce la transportul ionic îmbunătățit al clorului. Mecanismele exacte prin care lumacaftorul îmbunătățește procesarea și transportul celular al F508del-CFTR și ivacaftorul potențează F508del-CFTR nu sunt cunoscute.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra concentrației de clor în transpirație

Modificările în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație ca răspuns la lumacaftor administrat în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază 2, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu FC cu vârsta de 18 ani și peste. În cadrul acestui studiu, 10 pacienți (cu genotip homozigot pentru mutația *F508del-CFTR*) au finalizat administrarea în monoterapie a dozelor de lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore timp de 28 de zile, urmată de adăugarea dozei de ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore timp de încă 28 de zile, iar 25 pacienți (cu genotip homozigot sau heterozigot pentru *F508del*) au finalizat administrarea placebo. Diferența între tratamentul cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea medie a valorii concentrației clorului în transpirație în ziua 28 față de momentul inițial, a fost semnificativă statistic, de -8,2 mmol/l (ÎI 95%: -14, -2). Diferența între tratamentul cu combinația de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea medie a valorii concentrației clorului în transpirație în ziua 56 față de momentul inițial, a fost semnificativă statistic, de -11 mmol/l (ÎI 95%: -18, -4).

În studiul 809-109 (vezi Eficacitate și siguranță clinică), la pacienți cu genotip homozigot pentru mutația *F508del-CFTR* cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, diferența de tratament (media celor mai mici pătrate) în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație pentru modificarea absolută în săptămâna 24, comparativ cu placebo, a fost de -24,9 mmol/l (p nominal < 0,0001). Diferența de tratament (media celor mai mici pătrate) în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație pentru modificarea absolută medie în ziua 15 și săptămâna 4, comparativ cu placebo, a fost de -20,8 mmol/l (ÎI 95%: -23,4, -18,2; p nominal < 0,0001).

Modificări ale FEV₁

Modificările ppFEV₁ ca răspuns la lumacaftor administrat în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor au fost evaluate, de asemenea, în cadrul studiului de fază 2, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienții cu FC cu vârsta de 18 ani și peste. Diferența între tratamentul cu lumacaftor 400 mg administrat în monoterapie la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea absolută medie a valorii ppFEV₁, a fost de -4,6 puncte procentuale (ÎI 95%: -9,6, 0,4) în ziua 28 față de momentul inițial, de 4,2 puncte procentuale (ÎI 95%: -1,3, 9,7) în ziua 56 față de momentul inițial și de 7,7 puncte procentuale (ÎI 95%: 2,6, 12,8; semnificativă statistic) în ziua 56 față de ziua 28 (în cazul adăugării de ivacaftor la monoterapia cu lumacaftor).

Scădere a frecvenței cardiace

În timpul studiilor de fază 3, controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, s-a observat o scădere maximă a frecvenței cardiace medii de 6 bătăi pe minut (bpm) față de valoarea inițială în ziua 1 și ziua 15, aproximativ la 4-6 ore după administrarea dozelor. După ziua 15, frecvența cardiacă nu a fost monitorizată în perioada după administrarea dozelor în aceste studii. Din săptămâna 4, modificarea frecvenței cardiace medii anterioară administrării dozelor s-a încadrat între 1 și 2 bpm sub valoarea inițială în rândul pacienților tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Procentul de pacienți cu valori ale frecvenței cardiace < 50 bpm sub tratament a fost de 11% pentru pacienții cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 4,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul unui studiu amănunțit privind intervalul QT, care a evaluat doza de lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și doza de lumacaftor 1000 mg o dată pe zi/ivacaftor 450 mg la interval de 12 ore, nu s-au observat modificări semnificative ale intervalului QTc sau tensiunii arteriale.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste și genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Eficacitatea lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu FC cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* a fost evaluată în cadrul a două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus 1108 pacienți cu FC stabili clinic, dintre care 737 pacienți au fost randomizați la și tratați cu doze de lumacaftor/ivacaftor. Pacienții din ambele studii au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore, lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore sau placebo. Pacienții au luat medicamentul de studiu cu alimente cu conținut lipidic timp de 24 săptămâni, în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice cu administrare inhalatorie, dornază alfa și soluție salină hipertona). Pacienții din aceste studii au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu-extensie în regim orb.

Studiul 809-103 a evaluat 549 pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie de 25,1 ani) cu o valoare procentuală preconizată a FEV₁ (ppFEV₁) la selecție cuprinsă între 40-90 (ppFEV₁ medie de 60,7 la momentul inițial [interval: între 31,1 și 94,0]). Studiul 809-104 a evaluat 559 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie de 25,0 ani) cu o valoare ppFEV₁ la selecție cuprinsă între 40-90 (ppFEV₁ medie de 60,5 la momentul inițial [interval: între 31,3 și 99,8]). Pacienții cu antecedente de colonizare cu microorganisme cum sunt *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus* sau care au avut rezultate anormale la 3 sau mai multe analize ale funcției hepatice (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 ori LSN sau bilirubinemie totală \geq 2 ori LSN) au fost excluși.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în ambele studii a fost modificarea absolută față de momentul inițial a ppFEV₁ în săptămâna 24. Alte variabile de eficacitate au inclus modificarea relativă față de momentul inițial a ppFEV₁, modificarea absolută față de momentul inițial a IMC, modificarea absolută față de momentul inițial a punctajului la CFQ-R – Domeniul respirator, proporția de pacienți care au obținut o modificare relativă de \geq 5% față de momentul inițial a ppFEV₁ în săptămâna 24 și numărul de exacerbări pulmonare (inclusiv cele care au necesitat spitalizare sau terapie i.v. cu antibiotice) până în săptămâna 24.

În ambele studii, tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV₁ (vezi Tabelul 6). Îmbunătățirea medie a ppFEV₁ a debutat rapid (ziua 15) și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. În ziua 15, diferența dintre tratamentul cu lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo pentru modificarea absolută medie (Î 95%) față de momentul inițial în ceea ce privește ppFEV₁ a fost de 2,51 puncte procentuale în studiile 809-103 și 809-104 grupate ($p < 0,0001$). Îmbunătățirile ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, severitatea bolii, sex și regiune geografică. Studiile de fază 3 cu lumacaftor/ivacaftor au inclus 81 pacienți cu o valoare ppFEV₁ $<$ 40 la momentul inițial. Diferența indusă de tratament în cadrul acestui subgrup a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu o valoare ppFEV₁ \geq 40. În săptămâna 24, diferența dintre tratamentul cu lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo pentru modificarea absolută medie (Î 95%) față de momentul inițial în ceea ce privește ppFEV₁ în studiile 809-103 și 809-104 grupate a fost de 3,39 puncte procentuale ($p = 0,0382$) la pacienții cu o valoare ppFEV₁ $<$ 40 și de 2,47 puncte procentuale ($p < 0,0001$) la pacienții cu o valoare ppFEV₁ \geq 40.

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie în studiul 809-103 și studiul 809-104*

		Studiul 809-103		Studiul 809-104		Grupat (studiul 809-103 și studiul 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)
Modificarea absolută a ppFEV₁ în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferență indusă de tratament	–	2,41 (p = 0,0003) [†]	–	2,65 (p = 0,0011) [†]	–	2,55 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	-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)
Modificarea relativă a ppFEV₁ în săptămâna 24 (%)	Diferență indusă de tratament	–	4,15 (p = 0,0028) [†]	–	4,69 (p = 0,0009) [†]	–	4,4 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	-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)
Modificarea absolută a IMC în săptămâna 24 (kg/m²)	Diferență indusă de tratament	–	0,13 (p = 0,1938)	–	0,36 (p < 0,0001) [†]	–	0,24 (p = 0,0004)
	Modificare în cadrul grupului	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)
Modificarea absolută a punctajului la CFQ-R – Domeniul respirator în săptămâna 24 (puncte)	Diferență indusă de tratament	–	1,5 (p = 0,3569)	–	2,9 (p = 0,0736)	–	2,2 (p = 0,0512)
	Modificare în cadrul grupului	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)
Proporția de pacienți cu o modificare relativă ≥ 5% a ppFEV₁ în săptămâna 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Raport de probabilitate	–	1,43 (p = 0,1208)	–	1,90 (p = 0,0032)	–	1,66 (p = 0,0013)
Numărul de exacerbări pulmonare până în săptămâna 24	Număr de evenimente (incidență la 48 săpt.)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Raport de incidență	–	0,66 (p = 0,0169)	–	0,57 (p = 0,0002)	–	0,61 (p < 0,0001)

* În fiecare studiu, s-a aplicat o procedură de testare ierarhică în cadrul fiecărui grup de tratament activ pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare, comparativ cu placebo; în fiecare etapă, $p \leq 0,0250$ și toate testele anterioare care întruneau, de asemenea, acest nivel de semnificație au fost obligatorii pentru semnificația statistică.

[†] Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică.

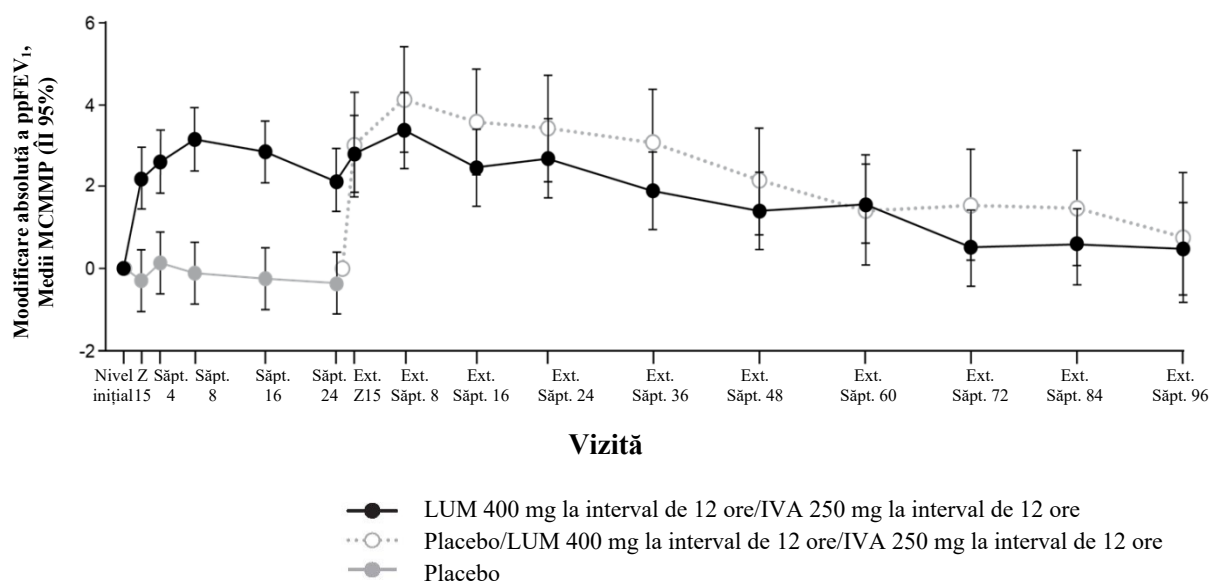
În săptămâna 24, proporția de pacienți care nu au prezentat deloc exacerbări pulmonare a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. În cadrul analizei grupate, raportul de incidență a exacerbărilor până în săptămâna 24 la subiecții tratați cu lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore; n = 369) a fost de 0,61 ($p < 0,0001$), reprezentând o reducere de 39% față de cei la care s-a administrat placebo. Rata de evenimente pe an, anualizată la 48 săptămâni, a fost de 0,70 în cadrul grupului de tratament cu lumacaftor/ivacaftor și de 1,14 în cadrul grupului la care s-a administrat placebo. Tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a scăzut semnificativ riscul de exacerbări care au necesitat spitalizare, comparativ cu placebo, cu 61% (raport de incidență = 0,39, $p < 0,0001$; rată de evenimente la 48 săptămâni de 0,17 pentru lumacaftor/ivacaftor și de 0,45 pentru placebo) și a redus exacerbările care au necesitat tratament intravenos cu antibiotice cu 56% (raport de incidență = 0,44, $p < 0,0001$; rată de evenimente la 48 săptămâni de 0,25 pentru lumacaftor/ivacaftor și de 0,58 pentru placebo). Aceste rezultate nu au fost considerate semnificative statistic în cadrul testării ierarhice pentru studiile individuale.

Studiul de tranziție privind siguranța și eficacitatea pe termen lung

Studiul 809-105 a fost un studiu-extensie de tranziție, de fază 3, multicentric, cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu FC, care a inclus pacienții cu vârstă de 12 ani și peste din studiul 809-103 și studiul 809-104. Acest studiu-extensie a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului pe termen lung cu lumacaftor/ivacaftor. Dintre cei 1108 pacienți cărora li s-a administrat orice tratament în cadrul studiului 809-103 sau studiului 809-104, 1029 (93%) au primit doze de tratament activ (lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore sau lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore) în cadrul studiului 809-105 pe o perioadă adițională de până la 96 săptămâni (adică, până la 120 săptămâni în total). Analiza de eficacitate primară a acestui studiu-extensie a inclus date până la săptămâna 72 a studiului 809-105, cu o analiză a sensibilității care a inclus date până la săptămâna 96 a studiului 809-105.

Pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiului 809-103 sau studiului 809-104 au evidențiat un efect care s-a menținut, raportat la nivelul inițial, după încă 96 săptămâni în studiul 809-105. Pentru pacienții care au trecut de la placebo la tratamentul activ, s-au observat modificări similare cu cele observate la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-103 sau studiul 809-104 (vezi Tabelul 6). Rezultatele din studiul 809-105 sunt prezentate în Figura 1 și Tabelul 7.

Figura 1. Modificarea absolută față de nivelul inițial a FEV₁ procentual preconizat la fiecare vizită†



† Din studiile 809-103, 809-104 și 809-105.

Tabelul 7: Efectul pe termen lung al lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-105*

	Trecere de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 176)**			lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)†		
Nivel inițial și criteriu final	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p
Nivel inițial ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Modificare absolută față de nivelul inițial a ppFEV₁ (puncte procentuale)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Săptămâna de extensie 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
Modificarea relativă față de nivelul inițial a ppFEV₁ (%)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Săptămâna de extensie 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372
IMC inițial (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Modificarea absolută față de nivelul inițial a IMC (kg/m²)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Săptămâna de extensie 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
Nivel inițial al scorului CFQ-R – domeniul respirator (puncte)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Modificarea absolută a scorului CFQ-R – domeniul respirator (puncte)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Săptămâna de extensie 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018

	Trecere de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 176)**			lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)†		
Nivel inițial și criteriu final	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p
Numărul de exacerbări pulmonare (evenimente) ** † ***						
Număr de evenimente per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Număr de evenimente care au necesitat spitalizare per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Număr de evenimente care au necesitat terapie intravenoasă cu antibiotice per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	

* În total, 82% (421 din 516 pacienți eligibili) au finalizat 72 săptămâni; 42% au finalizat 96 săptămâni. Majoritatea pacienților au încetat studiul din alte motive decât siguranța.

** Pentru pacienții care au efectuat tranziția din studiile 809-103 și 809-104 (grupul placebo-către-lumacaftor/ivacaftor) expunerea totală a fost de până la 96 săptămâni. Prezentarea grupului de doză cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore corespunde dozelor recomandate.

*** Rata de evenimente per pacient-an a fost anualizată la 48 săptămâni.

† Pentru pacienții care au efectuat tranziția din studiile 809-103 și 809-104 (grupul lumacaftor/ivacaftor-către-lumacaftor/ivacaftor) expunerea totală a fost de până la 120 săptămâni. Prezentarea grupului de doză cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore corespunde dozelor recomandate.

‡ Nivelul inițial pentru grupul cu tranziție de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore a fost nivelul inițial din studiul 809-105. Nivelul inițial pentru grupul lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore a fost nivelul inițial din studiile 809-103 și 809-104. MCMMP = metoda celor mai mici pătrate

Studiu la pacienții cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 809-102 a fost un studiu de fază 2, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 125 pacienți cu FC cu vârsta de 18 ani și peste, care aveau o valoare ppFEV₁ cuprinsă între 40 – 90 inclusiv și aveau mutația F508del pe o alelă, plus o a doua alelă cu o mutație preconizată să ducă la o lipsă de producere a CFTR sau o proteină CFTR care nu răspunde la ivacaftor *in vitro*.

Pacienților li s-a administrat fie lumacaftor/ivacaftor (n = 62), fie placebo (n = 63) în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC. Criteriul final primar de evaluare a fost îmbunătățirea funcției pulmonare, așa cum este determinată prin modificarea absolută medie a ppFEV₁ în ziua 56 față de momentul inițial. Tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor nu a dus la nicio îmbunătățire semnificativă a ppFEV₁ față de placebo la pacienții cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR (diferență indusă de tratament de 0,60 [p = 0,5978]) și nicio îmbunătățire semnificativă a IMC sau a greutateii corporale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii la pacienții cu FC și vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 809-109 a fost un studiu clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, la 204 pacienți cu FC și vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie de 8,8 ani). Studiul 809-109 a evaluat subiecți cu un indice al clearance-ului pulmonar (ICP_{2,5}) ≥ 7,5 la vizita de selecție inițială (valoarea medie a ICP_{2,5} a fost de 10,28 la momentul inițial [interval: între 6,55 și 16,38]) și valoarea ppFEV₁ ≥ 70 la selecție (valoarea medie a ppFEV₁ a fost de 89,8 la momentul

inițial [interval: între 48,6 și 119,6]). Pacienților li s-a administrat fie lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 103), fie placebo (n = 101) în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC. Pacienții cu 2 sau mai multe rezultate anormale la analizele funcției hepatice (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 x LSN) sau ALT ori AST > 5 x LSN sau bilirubină totală > 2 x LSN au fost excluși.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității a fost modificarea absolută a ICP_{2,5} până în săptămâna 24 față de momentul inițial. Criteriile finale secundare cheie de evaluare au inclus modificarea absolută medie față de momentul inițial a concentrației de clor în transpirație în ziua 15 și în săptămâna 4 și săptămâna 24 (vezi Efecte farmacodinamice), modificarea absolută față de momentul inițial a IMC în săptămâna 24, modificarea absolută față de momentul inițial la CFQ-R – Domeniul respirator până în săptămâna 24. Aceste rezultate sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos:

Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie în studiul 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 103)
Criteriul final primar de evaluare			
Modificarea absolută a indicelui clearance-ului pulmonar (ICP_{2,5}) până în săptămâna 24 față de momentul inițial	Diferență de tratament	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Criterii finale secundare cheie de evaluare*			
Modificarea absolută a IMC în săptămâna 24 (kg/m²)	Diferență de tratament	–	0,11 (p = 0,2522)
	Modificare în cadrul grupului	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Modificarea absolută a punctajului la CFQ-R – Domeniul respirator până în săptămâna 24 (puncte)	Diferență de tratament	–	2,5 (p = 0,0628)
	Modificare în cadrul grupului	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Studiul a inclus criterii finale secundare cheie și alte criterii finale secundare de evaluare.

A fost evaluată și valoarea FEV₁ procentuală preconizată drept un alt criteriu final secundar de evaluare cu însemnătate clinică. La pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor, diferența de tratament pentru modificarea absolută a valorii ppFEV₁ până în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost de 2,4 (p = 0,0182).

Pacienții cu FC cu vârsta de 6 ani și peste din studiul 809-011 și studiul 809-109 au fost incluși într-un studiu-extensie cu tranziție, de Fază 3, multicentric (studiul 809-110). Acest studiu-extensie a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului pe termen lung cu lumacaftor/ivacaftor. Dintre cei 262 pacienți cărora li s-a administrat orice tratament în cadrul studiului 809-011 sau studiului 809-109, 239 (91%) au primit doze de tratament activ (la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani s-a administrat lumacaftor 200 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore; la pacienții cu vârsta \geq 12 ani s-a administrat lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore) în cadrul studiului-extensie, pe o perioadă adițională de până la 96 săptămâni (adică, până la 120 săptămâni în total) (vezi pct. 4.8). Rezultatele secundare de eficacitate și rata evenimentelor de exacerbare pulmonară per pacient-an sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Efectul pe termen lung al lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-110

	Trecere de la placebo la lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Nivel inițial și criteriu final	Medie (AS)	Medie CMMP (Î 95%)	Medie (AS)	Medie CMMP (Î 95%)
	n = 101		n = 128	
ICP _{2,5} inițial [‡] **	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Modificare absolută față de nivelul inițial a ICP_{2,5}				
Săptămâna de extensie 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
IMC la momentul inițial (kg/m ²) [‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Modificare absolută de la momentul inițial a IMC (kg/m²)				
Săptămâna de extensie 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Nivel inițial al scorului CFQ-R [‡] - domeniul respirator (puncte)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Modificarea absolută a scorului CFQ-R - domeniul respirator (puncte)				
Săptămâna de extensie 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Numărul de exacerbări pulmonare (evenimente) (studiul 809-109 SCA și ST)[†]				
Număr de evenimente per pacient-an (Î 95%)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Subiecți tratați cu placebo în studiul 809-109 (n = 96) care au efectuat tranziția la tratamentul activ cu LUM/IVA în studiul de extensie (P-L/I). Subiecți tratați cu LUM/IVA în oricare studiu anterior [studiul 809-011 (n = 49) sau studiul 809-109 (n = 94)] care au continuat tratamentul activ cu LUM/IVA în studiul de extensie (L/I-L/I).

‡Nivelul inițial pentru ambele grupuri (P-L/I și L/I-L/I) a fost nivelul inițial din studiul 809-011 și studiul 809-109 (studiul anterior), iar n corespunzător se referă la setul de analiză din studiul anterior.

**Substudiul privind ICP a inclus 117 subiecți în grupul de tratament cu L/I-L/I și 96 subiecți în grupul de tratament cu P-L/I.

†SCA = Setul Complet de Analiză (n = 103) include subiecții cărora li s-a administrat L/I în studiul 809-109 și în studiul 809-110, evaluați pe perioada de studiu cumulată pentru L/I; ST = Setul de Tranziție (n = 96) include subiecții cărora li s-a administrat placebo în studiul 809-109 și L/I în studiul 809-110, evaluați pe perioada de studiu curentă pentru 809-110.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orkambi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea (ASC) la lumacaftor este de aproximativ 2 ori mai mare la voluntarii adulți sănătoși, comparativ cu expunerea la pacienții cu FC. Expunerea la lumacaftor este similară între voluntarii adulți sănătoși și pacienții cu FC. După administrarea a două doze pe zi, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru ale lumacaftorului și ivacaftorului la subiecții sănătoși au fost atinse în general după

aproximativ 7 zile de tratament, cu un raport de acumulare de aproximativ 1,9 pentru lumacaftor. Expunerea la starea de echilibru la ivacaftor este mai mică decât cea din ziua 1, ca urmare a efectului de inducere a CYP3A al lumacaftorului (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală de lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore în condiții de consum prealabil de alimente, media la starea de echilibru (\pm AS) pentru $ASC_{0-12ore}$ și C_{max} a fost de 198 (64,8) $\mu g \cdot ora/ml$ și, respectiv, de 25,0 (7,96) $\mu g/ml$ pentru lumacaftor și de 3,66 (2,25) $\mu g \cdot ora/ml$ și, respectiv, de 0,602 (0,304) $\mu g/ml$ pentru ivacaftor. După administrarea orală de ivacaftor în monoterapie, în doză de 150 mg la interval de 12 ore în condiții de consum prealabil de alimente, media la starea de echilibru (\pm AS) pentru $ASC_{0-12ore}$ și C_{max} a fost de 9,08 (3,20) $\mu g \cdot ora/ml$ și, respectiv, de 1,12 (0,319) $\mu g/ml$.

Absorbție

După administrarea orală de doze repetate de lumacaftor, expunerea la lumacaftor a crescut, în general, proporțional cu doza, în intervalul de doze de 50 mg – 1000 mg utilizate la interval de 24 ore. Expunerea la lumacaftor a crescut de aproximativ 2,0 ori atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut lipidic, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valoarea mediană (intervalul de valori) a T_{max} pentru lumacaftor este de aproximativ 4,0 ore (2,0; 9,0) în condiții de consum prealabil de alimente.

După administrarea orală de doze repetate de ivacaftor în asociere cu lumacaftor, expunerea la ivacaftor a crescut, în general, odată cu doza, de la 150 mg la interval de 12 ore la 250 mg la interval de 12 ore. Expunerea la ivacaftor atunci când a fost administrat în asociere cu lumacaftor a crescut de aproximativ 3 ori în cazul administrării cu alimente cu conținut lipidic la voluntari sănătoși. Prin urmare, lumacaftor/ivacaftor trebuie să se administreze cu alimente cu conținut lipidic. Valoarea mediană (intervalul de valori) a T_{max} pentru ivacaftor este de aproximativ 4,0 ore (2,0; 6,0) în condiții de consum prealabil de alimente.

Distribuție

Lumacaftorul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatiche, în principal de albumină. După administrarea orală a dozei de 400 mg la interval de 12 ore la pacienți cu FC în condiții de consum prealabil de alimente, volumele aparente tipice de distribuție pentru compartimentele centrale și periferice [coeficientul de variație exprimat ca procentaj (CV)] au fost estimate la 23,5 l (48,7%) și, respectiv, 33,3 l (30,5%).

Ivacaftorul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatiche, în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și de albumină. După administrarea orală a dozei de ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore în asociere cu lumacaftor, volumele aparente tipice de distribuție pentru compartimentele centrale și periferice (CV) au fost estimate la 95,0 l (53,9%) și, respectiv, 201 l (26,6%).

Studiile *in vitro* au arătat că lumacaftorul este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Metabolizare

Lumacaftorul nu este metabolizat în proporție mare la om, cea mai mare parte din cantitatea de lumacaftor fiind excretată în formă nemodificată în materiile fecale. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că lumacaftorul este metabolizat în principal prin oxidare și glucuronoconjugare.

Ivacaftorul este metabolizat în proporție mare la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A. M1 și M6 sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1 posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6 posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

După administrarea orală de lumacaftor, cea mai mare parte din lumacaftor (51%) este excretat nemodificat în materiile fecale. S-a observat o excreție urinară neglijabilă a lumacaftorului ca medicament nemodificat. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este de aproximativ 26 ore. Clearance-ul aparent tipic, Cl/F (CV), al lumacaftorului a fost estimat la 2,38 l/oră (29,4%) la pacienții cu FC.

După administrarea orală de ivacaftor în monoterapie, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) este eliminată prin materiile fecale, după transformarea metabolică. S-a observat o excreție urinară neglijabilă a ivacaftorului ca medicament nemodificat. La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al ivacaftorului atunci când este administrat în asociere cu lumacaftor este de aproximativ 9 ore. Valoarea Cl/F (CV) tipică a ivacaftorului atunci când este administrat în asociere cu lumacaftor a fost estimată la 25,1 l/oră (40,5%) la pacienții cu FC.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată de doze de lumacaftor/ivacaftor timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7-9) au prezentat expuneri mai mari ($ASC_{0-12\text{ ore}}$ cu aproximativ 50% și C_{\max} cu aproximativ 30%), comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Impactul insuficienței hepatice ușoare (Child-Pugh Clasa A, scor 5-6) asupra farmacocineticii lumacaftorului administrat în asociere cu ivacaftor nu a fost studiat, însă se preconizează ca expunerea să crească cu mai puțin de 50%.

Nu au fost desfășurate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C, scor 10-15), însă se preconizează că expunerea va fi mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală. Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu lumacaftor administrat în monoterapie, s-a observat o eliminare minimă a lumacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 8,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină, 0,18% fiind ca substanță nemodificată). Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu ivacaftor administrat în monoterapie, s-a observat o eliminare minimă a ivacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină). O analiză populațională farmacocinetică a clearance-ului comparativ cu clearance-ul creatininei nu evidențiază nicio tendință la subiecții cu insuficiență renală ușoară și moderată (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Siguranța și eficacitatea lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste nu fost evaluate.

Sex

Efectul sexului asupra farmacocineticii lumacaftorului a fost evaluat utilizând o analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studiile clinice cu lumacaftor administrat în asociere cu ivacaftor. Rezultatele nu indică nicio diferență relevantă clinic a parametrilor farmacocinetici pentru lumacaftor sau ivacaftor între bărbați și femei. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Copii și adolescenți

Expunerile sunt similare la adulți și copii și adolescenți pe baza analizelor (FC) populaționale, așa cum este descris în Tabelul 10.

Tabelul 10: Expunerea medie (AS) la lumacaftor și ivacaftor în funcție de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	Doza	Valoare medie a ASC _{ss} (μg·h/ml) pentru lumacaftor (AS)	Valoare medie a ASC _{ss} (μg·h/ml) pentru ivacaftor (AS)
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și <18 ani	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pacienți cu vârsta de 18 ani și mai mult	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Date preclinice de siguranță

Lumacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea potențialului fototoxic al lumacaftorului; cu toate acestea, evaluarea datelor non-clinice și clinice disponibile sugerează că acesta nu este răspunzător pentru fototoxicitate.

Ivacaftor

În studiile cu doze repetate au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari (de > 25 ori la șoareci, > 45 ori la șobolani și, respectiv, > 35 ori, la câini) față de expunerea maximă la om pentru ivacaftor atunci când este administrat ca Orkambi, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Farmacologie de siguranță

Ivacaftorul a produs un efect inhibitor dependent de concentrație asupra curenților reziduali ai genei hERG (gena umană asociată ether à-go-go), cu o CI₁₅ de 5,5 μM, comparativ cu o valoare a C_{max} (1,5 μM) pentru ivacaftor la doza terapeutică pentru lumacaftor/ivacaftor. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT indusă de ivacaftor într-un studiu de telemetrie efectuat la câine, cu doze unice de până la 60 mg/kg, sau în monitorizările ECG din studiile efectuate la câine cu doze repetate, cu durata de până la 1 an și cu o valoare a dozei de 60 mg/kg și Zi (C_{max} după 365 de zile = între 36,2 și 47,6 μM). Ivacaftor a produs o creștere legată de doză, dar tranzitorie, a parametrilor privind tensiunea arterială la câine, după administrarea orală a unor doze unice de cel mult 60 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Sarcina și fertilitatea

Ivacaftorul nu a provocat efecte teratogene la femelele gestante de șobolan și iepure, pe parcursul fazei de organogeneză a dezvoltării fetale, după administrarea pe cale orală a unor doze de aproximativ 7 ori (expunerea la ivacaftor și metabolit) și, respectiv, de 46 de ori mai mari față de cele care determină expunerea la ivacaftor la om în condițiile utilizării de doze terapeutice de lumacaftor/ivacaftor. La

șobolan, la doze maternotoxice, ivacaftorul a provocat scăderi ale greutateii corporale a fetușilor; creștere a frecvenței de apariție a variației coastelor cervicale, coastelor hipoplazice și coastelor ondulate; și anomalii sternale, incluzând fuziuni. Semnificația acestor date în cazul administrării la om nu este cunoscută.

Ivacaftorul a afectat fertilitatea și indicii de performanță reproductivă la masculii și femelele de șobolan la doza de 200 mg/kg și zi (generând expuneri de aproximativ 11 și, respectiv, 7 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi, extrapolate din expunerile din ziua 90 în cazul utilizării dozei de 150 mg/kg și zi, în cadrul studiului de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 6 luni, și expunerile din ziua 17 de gestație în cadrul studiului-pilot privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la această specie) atunci când femelelor li s-a administrat doza înainte de gestație și la începutul gestației. Nu s-au observat efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă, la masculi sau la femele, la doze ≤ 100 mg/kg și zi (generând expuneri de aproximativ 8 și, respectiv, 5 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi, extrapolate din expunerile din ziua 90 în cazul utilizării dozei de 100 mg/kg și zi, în cadrul studiului de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 6 luni, și expunerile din ziua 17 de gestație în cadrul studiului privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la această specie). Transferul placentar al ivacaftorului a fost observat la femelele gestante de șobolan și iepure.

Dezvoltarea perinatală și postnatală

Ivacaftorul nu a provocat defecte de dezvoltare la puii femelelor gestante de șobolan la care s-au administrat oral doze de 100 mg/kg și zi din momentul inițial al gestației și până în momentul parturii și înțărării (generând expuneri de aproximativ 4 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi). Dozele peste 100 mg/kg și zi au avut ca rezultat indici de supraviețuire și lactație de 92% și, respectiv, 98% din valorile grupului control, precum și scăderi ale greutateii corporale ale puilor.

Animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri cărora li s-au administrat doze de ivacaftor de 0,32 de ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza expunerii sistemice la ivacaftor și metaboliții săi atunci când este administrat concomitent cu lumacaftor sub formă de Orkambi. Cataractele nu s-au observat la fetușii ale căror mame au fost tratate pe parcursul fazei de organogeneză a dezvoltării fetale, la puii de șobolan expuși într-o oarecare măsură prin ingestia de lapte înainte de înțarcare sau în studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

Lumacaftor și ivacaftor

Studiile de toxicitate cu doze repetate care au presupus administrarea concomitentă de lumacaftor și ivacaftor nu au evidențiat niciun risc special pentru om în ceea ce privește potențialul de toxicități aditive și/sau sinergetice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză acetat succinat
Povidonă (K30)
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Carmin (E120)
Lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133)
Indigotină (E132)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol
Soluție de amoniu, concentrată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

3 ani

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister compus din policlorotrifluoroetilenă (PCTFE)/policlorură de vinil (PVC), acoperit cu o folie de hârtie pe strat de aluminiu.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Ambalaj care conține 112 (4 ambalaje de 28) comprimate filmate.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

Ambalaje multiple care conțin 112 (4 ambalaje de 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic

Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic

Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic

Fiecare plic conține lumacaftor (lumacaftorum) 75 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 94 mg.

Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic

Fiecare plic conține lumacaftor (lumacaftorum) 100 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 125 mg.

Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic

Fiecare plic conține lumacaftor (lumacaftorum) 150 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 188 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule

Granule de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orkambi granule este indicat pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei numită „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (*CFTR*) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Orkambi trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației *F508del* pe ambele alele ale genei *CFTR*.

Doze

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei la la pacienții cu vârsta de 1 an și peste

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Doză (administrare la interval de 12 ore)	
			Dimineața	Seara
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic	1 plic
	Între 9 kg și <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
Între 2 și 5 ani	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 plic	1 plic
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 plic	1 plic
6 ani și peste	Vezi RCP pentru Orkambi comprimate pentru detalii suplimentare			

Pacienții pot începe tratamentul în orice zi din săptămână.

Acest medicament trebuie luat cu alimente cu conținut lipidic. Trebuie să se consume o masă sau o gustare cu conținut lipidic imediat înainte sau imediat după administrarea dozei (vezi pct. 5.2).

Doză omisă

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la doza omisă, doza programată trebuie luată împreună cu alimente cu conținut lipidic. Dacă au trecut mai mult de 6 ore, pacientul trebuie instruit să aștepte până la următoarea doză programată. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori CYP3A

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când este inițiat tratamentul cu inhibitori ai CYP3A la pacienții la care se administrează în momentul respectiv Orkambi. Cu toate acestea, atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie redusă la un plic la interval de două zile în prima săptămână de tratament, pentru a permite efectul de inducere la starea de echilibru al lumacaftorului. După această perioadă, tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică recomandată (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Începerea tratamentului la pacienții care iau inhibitori puternici ai CYP3A:

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Săptămâna 1 de tratament	Începând cu săptămâna 2
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic o dată la două zile, adică Ziua 1, 3, 5, 7.	Începând cu ziua 8 și ulterior, administrarea dozei trebuie să se facă la doza zilnică recomandată
	Între 9 kg și <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
Între 2 și 5 ani	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
6 ani și peste	Vezi RCP pentru Orkambi comprimate pentru detalii suplimentare			

Dacă tratamentul este întrerupt timp de peste o săptămână și este apoi reinițiat în timpul administrării de inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie redusă la un plic la interval de două zile în

prima săptămână de reinițiere a tratamentului (vezi Tabelul 2).. După această perioadă, tratamentul trebuie continuat cu doza zilnică recomandată (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/minut) sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B) se recomandă reducerea dozei.

Nu există experiență privind utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, după evaluarea riscurilor și beneficiilor tratamentului, Orkambi trebuie să se utilizeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, la o doză redusă (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Pentru ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, vezi Tabelul 3.

Tabelul 3: Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Moderată (Child-Pugh clasa B)		Severă (Child-Pugh clasa C)	
			Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 plic de granule orale pe zi	1 plic de granule orale o dată la două zile	1 plic de granule orale pe zi sau mai puțin frecvent	Nicio doză
	Între 9 kg și <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				
Între 2 și 5 ani	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				

* Intervalul de administrare a dozelor trebuie modificat în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orkambi la copii cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Fiecare plic este de unică folosință.

Întregul conținut al plicului de granule trebuie amestecat cu o linguriță (5 ml) de hrană moale sau lichide adecvate vârstei și amestecul trebuie consumat în întregime. Unele exemple de alimente moi sau lichide includ piure de fructe sau legume, iaurt cu arome, sos de mere, apă, lapte, lapte matern, formulă de hrană pentru sugari sau suc. Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura

camerei. S-a evidențiat că medicamentul este stabil timp de o oră după amestecare și, prin urmare, trebuie înghițit în această perioadă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor nu este eficace la pacienții cu FC care au mutația *F508del* pe o alelă plus o a doua alelă cu o mutație preconizată să ducă la o lipsă de producere a CFTR sau care nu răspunde la ivacaftor *in vitro* (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu FC care au o mutație de sincronizare (clasa III) la nivelul genei *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor nu a fost studiat la pacienții cu FC care au o mutație de sincronizare (clasa III) la nivelul genei *CFTR* pe o alelă, cu sau fără mutația *F508del* pe cealaltă alelă. Întrucât expunerea la ivacaftor este redusă în mod foarte semnificativ atunci când acesta este administrat în asociere cu lumacaftor, combinația lumacaftor/ivacaftor nu trebuie să se utilizeze la acești pacienți.

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (de exemplu, disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu un volum expirator forțat procentual preconizat pe secundă (ppFEV₁) < 40 și pot determina oprirea administrării medicamentului. Experiența clinică la pacienții cu o valoare ppFEV₁ < 40 este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei (vezi pct. 4.8). La unii pacienți a fost de asemenea observată o scădere tranzitorie a FEV₁ în urma inițierii tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pacienți cu boală hepatică avansată

Pacienții cu FC pot prezenta anomalii ale funcției ficatului, inclusiv boală hepatică avansată. A fost raportată agravarea disfuncției hepatice la pacienții cu boală hepatică avansată. A fost raportată decompensarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică cu rezultat letal, la pacienții cu FC și ciroză preexistentă cu hipertensiune portală cărora li se administra lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor trebuie să se utilizeze cu prudență la pacienții cu boală hepatică avansată și numai dacă se preconizează că beneficiile vor depăși riscurile. Dacă lumacaftor/ivacaftor se utilizează la acești pacienți, aceștia trebuie monitorizați atent după inițierea tratamentului și doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Reacții adverse hepatobiliare

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost raportată frecvent la pacienții cu FC cărora li se administra lumacaftor/ivacaftor. În unele situații, aceste creșteri au fost asociate cu creșteri concomitente ale valorii bilirubinei totale serice. Creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost observată mai frecvent la copii și adolescenți decât la pacienții adulți. Între diferitele cohorte de copii,

creșterea valorilor serice ale transaminazelor a fost observată mai frecvent la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani decât la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vezi pct. 4.8).

Deoarece nu poate fi exclusă o asociere cu leziunile hepatice, se recomandă efectuarea analizelor funcției hepatice (ALT, AST și bilirubină) înainte de inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor, la interval de 3 luni în timpul primului an de tratament și anual, după aceea. În cazul pacienților cu antecedente de creșteri ale valorilor serice ale ALT, AST sau ale bilirubinemiei, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor serice ale ALT sau AST, cu sau fără creșterea valorii bilirubinemiei (fie ALT, fie AST > 5 x limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST > 3 x LSN cu bilirubinemie > 2 x LSN și/sau icter clinic), administrarea dozelor de lumacaftor/ivacaftor trebuie oprită și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la remiterea anomaliilor. Trebuie efectuată o investigație detaliată a cauzelor posibile și pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se decela progresia clinică. După remiterea creșterilor valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării administrării dozelor (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Depresie

Depresia (care include ideea de suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, aparând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Interacțiuni cu medicamentele

Substraturi ale CYP3A

Lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A. Administrarea concomitentă cu substraturi sensibile ale CYP3A sau substraturi ale CYP3A cu un indice terapeutic îngust nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Contraceptivele hormonale, inclusiv cele cu administrare orală, injectabilă, transdermică și implanturile, nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu Orkambi (vezi pct. 4.5).

Inductori puternici ai CYP3A

Ivacaftor este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, rifampicină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Cataractă

Cazurile de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienții copii și adolescenți tratați cu lumacaftor/ivacaftor și ivacaftor în monoterapie. Deși în unele cazuri au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la

radiații), un posibil risc atribuibil ivacaftorului nu poate fi exclus (vezi pct. 5.3). Se recomandă examene oftalmologice inițiale și de urmărire la pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor.

Pacienți după transplantul de organe

Lumacaftorul/ivacaftorul nu a fost studiat la pacienții cu FC la care s-a efectuat transplant de organe. Prin urmare, utilizarea la pacienții cărora li s-a efectuat transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiuni cu medicamentele imunosupresoare.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pe baza expunerii și a dozelor indicate, profilul interacțiunilor este considerat a fi același pentru toate concentrațiile și formele farmaceutice.

Atunci când se administrează în monoterapie, lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A și ivacaftor este un inhibitor slab al CYP3A. Există posibilitatea ca alte medicamente să influențeze efectul lumacaftor/ivacaftor atunci când sunt administrate concomitent, precum și posibilitatea ca lumacaftor/ivacaftor să influențeze efectul altor medicamente.

Potențialul altor medicamente de a influența efectul lumacaftor/ivacaftor

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, nu a influențat expunerea la lumacaftor, dar a crescut expunerea la ivacaftor de 4,3 ori. Din cauza efectului de inducere pe care îl are lumacaftorul asupra CYP3A, la starea de echilibru, expunerea netă la ivacaftor atunci când este administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A nu se preconizează să o depășească pe cea observată în cazul administrării fără lumacaftor, la o doză de 150 mg la interval de 12 ore, adică doza aprobată pentru ivacaftor ca monoterapie.

Nu este necesară ajustarea dozei atunci când este inițiat tratamentul cu inhibitori ai CYP3A la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Cu toate acestea, atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează inhibitori puternici ai CYP3A, doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul utilizării concomitente cu inhibitori moderați sau slabi ai CYP3A.

Inductori ai CYP3A

Administrarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A, a avut un efect minim asupra expunerii la lumacaftor, însă a scăzut expunerea la ivacaftor (ASC) cu 57%. Prin urmare, administrarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul utilizării concomitente cu inductori moderați sau slabi ai CYP3A.

Potențialul lumacaftor/ivacaftor de a influența efectul altor medicamente

Substraturi ale CYP3A

Lumacaftor este un inductor puternic al CYP3A. Ivacaftor este un inhibitor slab al CYP3A atunci când este administrat ca monoterapie. Efectul net al terapiei cu lumacaftor/ivacaftor se preconizează să fie inducerea puternică a CYP3A. Prin urmare, utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și substraturi ale CYP3A poate scădea expunerea la aceste substraturi (vezi pct. 4.4).

Substraturi ale gp P

Studiile *in vitro* au indicat că lumacaftor are potențialul de a inhiba și, totodată, de a induce gp P. În plus, un studiu clinic privind monoterapia cu ivacaftor a arătat că ivacaftorul este un inhibitor slab al gp P. Prin urmare, utilizarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu substraturi gp P (de exemplu, digoxină) poate modifica expunerea la aceste substraturi.

Substraturi ale CYP2B6 și CYP2C

Interacțiunea cu substraturile CYP2B6 și CYP2C nu a fost studiată *in vivo*. Studiile *in vitro* sugerează că lumacaftorul are potențialul de a induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19; cu toate acestea, inhibarea CYP2C8 și CYP2C9 a fost observată, de asemenea, *in vitro*. În plus, studiile *in vitro* sugerează că ivacaftorul poate inhiba CYP2C9. Prin urmare, utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor poate modifica (în sensul creșterii sau al scăderii) expunerea la substraturile CYP2C8 și CYP2C9, poate scădea expunerea la substraturile CYP2C19 și poate scădea substanțial expunerea la substraturile CYP2B6.

Potențialul lumacaftor/ivacaftor de a interacționa cu transportorii

Experimentele *in vitro* au arătat că lumacaftorul este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP). Administrarea concomitentă a Orkambi cu medicamente care inhibă BCRP poate crește concentrația plasmatică a lumacaftorului. Lumacaftorul inhibă transportorul anionic organic (OAT) 1 și 3. Lumacaftorul și ivacaftorul sunt inhibitori ai BCRP. Administrarea concomitentă a Orkambi cu medicamente care sunt substraturi ale OAT1/3 și ale transportului BCRP poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente. Lumacaftorul și ivacaftorul nu sunt inhibitori ai OATP1B1, OATP1B3 și ai transportorului cationic organic (OCT) 1 și 2. Ivacaftorul nu este un inhibitor al OAT1 și OAT3.

Interacțiuni cunoscute și alte interacțiuni potențial semnificative

Tabelul 4 prezintă efectul cunoscut sau preconizat al lumacaftor/ivacaftor asupra altor medicamente sau efectul altor medicamente asupra lumacaftor/ivacaftor. Informațiile raportate în Tabelul 4 derivă în principal din studiile *in vitro*. Recomandările furnizate în coloana „Comentariu clinic” din Tabelul 4 se bazează pe studiile privind interacțiunile, relevanța clinică sau interacțiunile preconizate în funcție de căile de eliminare. Interacțiunile cu cea mai mare relevanță clinică sunt prezentate primele.

Tabelul 4: Interacțiuni cunoscute și alte interacțiuni medicamentoase potențial semnificative – recomandări privind doza pentru utilizarea de lumacaftor/ivacaftor concomitent cu alte medicamente

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
Medicamente administrate concomitent cu cea mai mare relevanță clinică		
Antialergice:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8/2C9 de către LUM	Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast. Trebuie să se aplice monitorizarea clinică adecvată, așa cum este rezonabil, la administrarea concomitentă cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la montelukast, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
fexofenadină	↔ LUM, IVA	
	↑ sau ↓ fexofenadină Ca urmare a inducerii sau inhibării posibile a gp P	Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină.
Antibiotice:		
claritromicină, telitromicină	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către claritromicină, telitromicină	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.
	↓ claritromicină, telitromicină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Doza de lumacaftor/ivacaftor trebuie redusă la un plic o dată la două zile în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv claritromicină sau telitromicină. Trebuie să se ia în considerare o alternativă la aceste antibiotice, cum este azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la claritromicină și telitromicină, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
eritromicină	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către eritromicină	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când se administrează concomitent cu eritromicină.
	↓ eritromicină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Trebuie să se ia în considerare o alternativă la eritromicină, cum este azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la eritromicină, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
Anticonvulsivante:		
carbamazepină, fenobarbital, fenitoină	↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către aceste anticonvulsivante	
	↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată. Expunerile la ivacaftor și anticonvulsivant pot fi scăzute semnificativ, ceea ce poate reduce eficacitatea ambelor substanțe active.
Antifungice:		
itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către aceste antifungice	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Doza de lumacaftor/ivacaftor trebuie redusă la un plic o dată la două zile în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice.
	↓ posaconazol Ca urmare a inducerii UGT de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive, dacă astfel de medicamente sunt necesare. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la aceste antifungice, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Ca urmare a inhibării CYP3A de către fluconazol	Nu se recomandă ajustarea dozei de lumacaftor/ivacaftor atunci când se administrează concomitent cu fluconazol.

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
	<p>↓ fluconazol Ca urmare a inducerii de către LUM; fluconazolul este eliminat în principal prin excreție renală sub formă de medicament nemodificat; cu toate acestea, în cazul inductorilor puternici a fost observată reducerea modestă a expunerii la fluconazol</p>	<p>Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la fluconazol, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.</p>
Antiinflamatoare:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	<p>↓ ibuprofen Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8/2C9 de către LUM</p>	<p>Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la ibuprofen, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.</p>
Antimicobacteriene:		
rifabutină, rifampicină*, rifapentină	<p>↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către aceste antimicobacteriene</p>	
	<p>↓ rifabutină Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM</p>	<p>Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și aceste antimicobacteriene nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la rifabutină, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.</p>
	↔ rifampicină, rifapentină	
Benzodiazepine:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
	↓ midazolam, triazolam Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor cu aceste benzodiazepine nu este recomandată. Lumacaftor/ivacaftor va scădea expunerile la midazolam și triazolam, ceea ce le va reduce eficacitatea.
Contraceptive hormonale:		
etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni Ca urmare a inducerii CYP3A/UGT de către LUM	Contraceptivele hormonale, inclusiv cele cu administrare orală, injectabilă, transdermică și implanturi, nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficientă atunci când sunt administrate concomitent cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la contraceptivele hormonale, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Imunosupresoare:		
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și aceste imunosupresoare nu este recomandată. Lumacaftor/ivacaftor va scădea expunerile la aceste imunosupresoare, ceea ce poate reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată.
Inhibitori ai pompei de protoni:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Ca urmare a inducerii CYP3A/2C19 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la acești inhibitori ai pompei de protoni, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Remedii din plante:		
sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Ca urmare a inducerii CYP3A de către sunătoare	Utilizarea concomitentă de lumacaftor/ivacaftor și sunătoare nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi redusă, ceea ce poate reduce eficacitatea lumacaftor/ivacaftor.
Alte medicamente concomitente cu relevanță clinică		
Antiaritmice:		
digoxină	↔ LUM, IVA	

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
	↑ sau ↓ digoxină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a gp P	Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la digoxină.
Anticoagulante:		
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran Ca urmare a inducerii sau inhibării posibile a gp P	Trebuie utilizată monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente cu lumacaftor/ivacaftor. Poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la dabigatran.
warfarină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a CYP2C9 de către LUM	Raportul normalizat internațional (INR) trebuie monitorizat atunci când este necesară administrarea concomitentă a warfarinei cu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la warfarină.
Antidepresive:		
citalopram, escitalopram, sertralină	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină Ca urmare a inducerii CYP3A/2C19 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la aceste antidepresive, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
bupropionă	↔ LUM, IVA ↓ bupropionă Ca urmare a inducerii CYP2B6 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la bupropionă, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.
Corticosteroizi sistemici:		
metilprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison Ca urmare a inducerii CYP3A de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerile la metilprednisolon și prednison, ceea ce le poate reduce eficacitatea.
Blocante ale receptorilor H2:		
ranitidină	↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină Ca urmare a potențialului de inducere sau inhibare a gp P	Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la ranitidină.

Clasa medicamentului administrat concomitent: Denumirea substanței active	Efectul	Comentariu clinic
Hipoglicemizante orale:		
repaglinidă	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinidă Ca urmare a inducerii CYP3A/2C8 de către LUM	Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate scădea expunerea la repaglinidă, ceea ce îi poate reduce eficacitatea.

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Pe baza studiilor privind interacțiunile. Toate celelalte interacțiuni sunt preconizate.

Rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a THC în urină

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a tetrahidrocanabinolului (THC) în urină la pacienții cărora li s-a administrat Orkambi. Trebuie luată în considerare o metodă alternativă de verificare a rezultatelor.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea lumacaftor/ivacaftor la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale cu lumacaftor și ivacaftor nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării și funcției de reproducere, în timp ce efectele au fost observate numai cu ivacaftor, la doze toxice pentru mamă (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să evite utilizarea de lumacaftor/ivacaftor în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a mamei necesită tratament cu lumacaftor/ivacaftor.

Alăptarea

Date limitate arată că ivacaftor și lumacaftor sunt excretate în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date provenite din studii pe oameni privind efectele lumacaftor și/sau ivacaftor asupra fertilității. Lumacaftor nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan. Ivacaftor a afectat fertilitatea și indicii de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivacaftor, care este unul dintre componentele active ale Orkambi, are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Ivacaftor poate provoca amețea (vezi pct. 4.8).

Pacienții care manifestă amețeală în timp ce li se administrează Orkambi trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt dispneea (14,0%), diareea (11,0%) și greața (10,2%).

Reacțiile adverse grave au inclus evenimente hepatobiliare, de exemplu, creștere a valorilor serice ale transaminazelor (0,5%), hepatită colestatică (0,3%) și encefalopatie hepatică (0,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate din studiile de fază 3, controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (studiile 809-103 și 809-104) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste și dintr-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-109), cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* sunt prezentate în Tabelul 5 și sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și frecvență. Reacțiile adverse observate în cazul administrării de ivacaftor în monoterapie sunt prezentate, de asemenea, în Tabelul 5. Reacțiile adverse sunt organizate conform clasificării de frecvență MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Reacții adverse la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și la pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	foarte frecvente	Rinofaringită*
	frecvente	Infecție a tractului respirator superior, rinită
Tulburări psihice	cu frecvență necunoscută	Depresie
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	Hipertensiune arterială
Tulburări ale sistemului nervos	foarte frecvente	Cefalee, amețeală*
	mai puțin frecvente	Encefalopatie hepatică†
Tulburări acustice și vestibulare	frecvente	Durere auriculară*, disconfort auricular*, tinitus*, hiperemie a membranei timpanice*, tulburare vestibulară*
	mai puțin frecvente	Congestie auriculară*
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	foarte frecvente	Congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută
	frecvente	Respirație anormală, durere orofaringiană, congestie sinusală*, rinoree, eritem faringian*, bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	foarte frecvente	Durere abdominală*, durere în partea de sus a abdomenului, diaree, greață
	frecvente	Flatulență, vărsături
Tulburări hepatobiliare	frecvente	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor
	mai puțin frecvente	Hepatită colestatică‡
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	frecvente	Menstruație neregulată, dismenoree, metroragie, masă la nivelul sânului*
	mai puțin frecvente	Menoragie, amenoree, polimenoree, inflamație mamară*, ginecomastie*, tulburare mamelonară*, durere mamelonară*, oligomenoree
Investigații diagnostice	foarte frecvente	Bacterii în spută*
	frecvente	Valori crescute ale creatin fosfokinazei sangvine
	mai puțin frecvente	Creștere a tensiunii arteriale

* Reacții adverse și frecvențe observate la pacienții din cadrul studiilor clinice cu ivacaftor în monoterapie.

† 1 pacient din 738

‡ 2 pacienți din 738

Datele de siguranță provenite de la 1029 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*, tratați cu lumacaftor/ivacaftor pentru o perioadă

suplimentară de până la 96 săptămâni în cadrul unui studiu de tranziție privind siguranța și eficacitatea pe termen lung (studiul 809-105) au fost similare celor din studiile controlate cu placebo, cu durată de 24 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse hepatobiliare

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost 0,8%, 2,0% și 5,2% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor; respectiv de 0,5%, 1,9% și 5,1% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse legate de valorile serice ale transaminaze a fost de 5,1% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și, respectiv, de 4,6% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Șapte pacienți cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor au prezentat reacții adverse hepatice grave cu creștere a valorilor serice ale transaminazelor, inclusiv 3 pacienți cu creștere concomitentă a bilirubinemiei totale. După întreruperea administrării de lumacaftor/ivacaftor, analizele funcției hepatice au revenit la valoarea inițială ori s-au îmbunătățit substanțial la toți pacienții (vezi pct. 4.4).

Dintre cei 7 pacienți cu ciroză și/sau hipertensiune portală preexistente cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiilor de fază 3, controlate cu placebo, la un pacient s-a observat agravarea disfuncției hepatice cu valori serice crescute ale ALT, AST, bilirubinei și encefalopatie hepatică. Evenimentul a apărut în decurs de 5 zile de la începutul administrării dozelor și s-a remis după oprirea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4).

În experiența după punerea pe piață au fost raportate cazuri de decompensare a funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică cu rezultat letal, la pacienții cu FC și ciroză preexistentă cu hipertensiune portală tratați cu lumacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse respiratorii

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența reacțiilor adverse respiratorii (de exemplu, disconfort la nivel toracic, dispnee, bronhospasm și respirație anormală) a fost de 26,3% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 17,0% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Incidența acestor reacții adverse a fost mai frecventă la pacienții cu valori mai scăzute ale FEV₁ înainte de tratament. Aproximativ trei sferturi dintre reacțiile adverse au debutat în timpul primei săptămâni de tratament și, la majoritatea pacienților, evenimentele s-au remis fără întreruperea administrării dozelor. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate ca severitate, nu au fost grave și nu au dus la oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cadrul unui studiu clinic cu durată de 24 săptămâni, deschis, de fază 3b (studiul 809-011 [Partea B]), efectuat la 46 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste cu boală pulmonară avansată (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ mediu de 29,1 la momentul inițial (interval: între 18,3 și 42,0)], incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 65,2%. În subgrupul de 28 pacienți la care s-a inițiat terapia cu administrarea dozei complete de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimate la interval de 12 ore), incidența a fost de 71,4%, iar la cei 18 pacienți la care s-a inițiat terapia cu administrarea unei doze reduse de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimat la interval de 12 ore timp de până la 2 săptămâni, această doză fiind crescută ulterior la doza completă), incidența a fost de 55,6%. Dintre pacienții la care s-a inițiat terapia cu administrarea de lumacaftor/ivacaftor în doză completă, un pacient a manifestat o reacție adversă respiratorie gravă, la trei pacienți s-a redus ulterior doza și la trei pacienți s-a oprit tratamentul. Nu au fost observate reacții adverse respiratorii grave, reduceri ale dozei sau opriri ale tratamentului la pacienții la care s-a inițiat terapia cu administrarea dozei reduse la jumătate (vezi pct. 4.4).

Tulburări menstruale

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, incidența tulburărilor menstruale combinate (amenoree, dismenoree, menoragie, menstruație neregulată, metroragie, oligomenoree și polimenoree) a fost de 9,9% la pacientele tratate cu lumacaftor/ivacaftor și de 1,7% la pacientele cărora li s-a administrat

placebo. Aceste evenimente menstruale au apărut mai frecvent în subgrupul de paciente la care se administrau contraceptive hormonale (25,0%), față de pacientele la care nu se administrau contraceptive hormonale (3,5%) (vezi pct. 4.5). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate ca severitate și nu au fost grave. La pacientele tratate cu lumacaftor/ivacaftor, aproximativ două treimi dintre aceste reacții adverse s-au remis, iar durata mediană a fost de 10 zile.

Creșterea tensiunii arteriale

În timpul studiilor 809-103 și 809-104, s-au raportat reacții adverse asociate creșterii tensiunii arteriale (de exemplu, hipertensiune arterială, tensiune arterială crescută) la 0,9% (7/738) dintre pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și la niciun pacient cărui i s-a administrat placebo.

La pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor (valoare inițială medie de 114 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și 69 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică), creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice medii a fost de 3,1 mmHg, iar a tensiunii arteriale diastolice medii a fost de 1,8 mmHg. La pacienții cărora li s-a administrat placebo (valoare inițială medie de 114 mmHg pentru tensiunea arterială sistolică și de 69 mmHg pentru tensiunea arterială diastolică), creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice medii a fost de 0,9 mmHg, iar a tensiunii arteriale diastolice medii a fost de 0,9 mmHg.

Procentul de pacienți care au prezentat o valoare a tensiunii arteriale sistolice > 140 mmHg sau a tensiunii arteriale diastolice > 90 mmHg în cel puțin două ocazii a fost de 3,4% și respectiv de 1,5% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 1,6% și 0,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Datele de siguranță privind lumacaftor/ivacaftor au fost evaluate la 46 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani (studiul 809-122), 60 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (studiul 809-115), la 161 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiile 809-011 și 809-109) și la 194 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu FC cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* și cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiilor clinice. Pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani au fost incluși în studiile 809-103 și 809-104.

Profilul de siguranță global la acești pacienți copii și adolescenți este compatibil în general cu cel observat la pacienții adulți. Câteva dintre reacțiile adverse selectate sunt raportate în mod specific la copii și adolescenți.

Datele de siguranță pe termen lung provenite dintr-un studiu-extensie de tranziție cu durata de 96 săptămâni, efectuat la 57 pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR*, au fost în general în concordanță cu studiul anterior cu durata de 24 săptămâni, efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (studiul 809-115), și cu datele de siguranță la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani.

Datele de siguranță pe termen lung provenite dintr-un studiu-extensie de tranziție cu durata de 96 săptămâni, efectuat la 239 pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* (studiul 809-110), au fost în general în concordanță cu studiile anterioare cu durata de 24 săptămâni, efectuate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-011 și studiul 809-109).

Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 12 ani

Reacții adverse hepatobiliare

În timpul studiului clinic de fază 3, deschis, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-011), incidența valorilor serice maxime ale

transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 5,3%, 8,8% și 19,3%. Niciunul dintre pacienți nu a avut niveluri ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Administrarea dozelor de lumacaftor/ivacaftor a fost menținută sau reluată cu succes după întrerupere la toți pacienții cu creșteri ale transaminazelor, cu excepția unui singur pacient, care a oprit tratamentul.

În timpul studiului clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 204 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (studiul 809-109), incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 1,0%, 4,9% și 12,6% la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor și de 2,0%, 3,0% și 7,9% la pacienții tratați cu placebo. Niciunul dintre pacienți nu a avut niveluri ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Doi pacienți din grupul cu lumacaftor/ivacaftor și doi pacienți din grupul cu placebo au oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor.

În timpul studiului de fază 3, deschis, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 60 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani inclusiv (studiul 809-115), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) și 15,0% (9/60). Niciun pacient nu a avut valori ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Trei pacienți au încetat tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor, din cauza unor creșteri ale valorilor transaminazelor.

În timpul studiului clinic de fază 3, deschis, cu durata de 24 de săptămâni, efectuat la 46 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani (studiul 809-122), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 x LSN a fost de 2,2% (1/46), 4,3% (2/46) și 10,9% (5/46). Niciun pacient nu a avut valori ale bilirubinei totale > 2 x LSN. Un pacient a încetat tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor, din cauza creșterii valorilor transaminazelor.

Reacții adverse respiratorii

În timpul studiului clinic de fază 3, deschis, cu durata de 24 săptămâni (studiul 809-011), efectuat la 58 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (valoarea inițială medie a ppFEV₁ a fost de 91,4), incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 6,9% (4/58).

În timpul studiului clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni (studiul 809-109), efectuat la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (valoarea inițială medie a ppFEV₁ fost de 89,8), incidența reacțiilor adverse respiratorii a fost de 18,4% la pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor și de 12,9% la pacienții la care s-a administrat placebo. S-a observat o scădere a valorii ppFEV₁ la inițierea terapiei în timpul evaluărilor de spirometrie în serie efectuate după administrarea dozei. Modificarea absolută față de valoarea anterioară administrării dozei la 4 până la 6 ore după administrarea dozei a fost de -7,7 în ziua 1 și de -1,3 în ziua 15 la pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor. Scăderea observată după administrarea dozei s-a remis până în săptămâna 16.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu lumacaftor/ivacaftor. Abordarea terapeutică a supradozajului constă în măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

Reacțiile adverse care au apărut cu o incidență crescută de $\geq 5\%$ în perioada utilizării unor doze mai mari decât cele terapeutice comparativ cu perioada de administrare a dozelor terapeutice au fost cefaleea, erupția cutanată tranzitorie generalizată și creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX30

Mecanism de acțiune

Proteina CFTR este un canal de clor prezent la suprafața celulelor epiteliale ale mai multor organe. Mutația *F508del* afectează proteina CFTR în mai multe moduri, în principal cauzând un defect în procesarea și transportul celular, ceea ce reduce cantitatea de CFTR la suprafața celulei. Cantitatea mică de *F508del*-CFTR care ajunge la suprafața celulei are o probabilitate mică de canal deschis (sincronizare deficitară a canalului). Lumacaftor este un corector CFTR care acționează direct asupra *F508del*-CFTR pentru a-i îmbunătăți procesarea și transportul celular, crescând astfel cantitatea de CFTR funcțională la suprafața celulei. Ivacaftor este un potențator al CFTR care facilitează transportul sporit al clorului, prin creșterea probabilității de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei. Efectul combinat al lumacaftorului și ivacaftorului este cantitatea și funcționarea sporită a *F508del*-CFTR la suprafața celulei, ceea ce duce la transportul ionic îmbunătățit al clorului. Mecanismele exacte prin care lumacaftorul îmbunătățește procesarea și transportul celular al *F508del*-CFTR și ivacaftorul potențează *F508del*-CFTR nu sunt cunoscute.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra concentrației de clor în transpirație

Modificările în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație ca răspuns la lumacaftor administrat în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază 2, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu FC cu vârsta de 18 ani și peste. În cadrul acestui studiu, 10 pacienți (cu genotip homozigot pentru mutația *F508del*-CFTR) au finalizat administrarea în monoterapie a dozelor de lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore timp de 28 de zile, urmată de adăugarea dozei de ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore timp de încă 28 de zile, iar 25 pacienți (cu genotip homozigot sau heterozigot pentru *F508del*) au finalizat administrarea placebo. Diferența între tratamentul cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea medie a valorii concentrației clorului în transpirație în ziua 28 față de momentul inițial, a fost semnificativă statistic, de -8,2 mmol/l (ÎI 95%: -14, -2). Diferența între tratamentul cu combinația de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea medie a valorii concentrației clorului în transpirație în ziua 56 față de momentul inițial, a fost semnificativă statistic, de -11 mmol/l (ÎI 95%: -18, -4).

În studiul 809-109, la pacienți cu genotip homozigot pentru mutația *F508del*-CFTR cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, diferența de tratament (media celor mai mici pătrate) în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație pentru modificarea absolută în săptămâna 24, comparativ cu placebo, a fost de -24,9 mmol/l (p nominal < 0,0001). Diferența de tratament (media celor mai mici pătrate) în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație pentru modificarea absolută medie în ziua 15 și săptămâna 4, comparativ cu placebo, a fost de -20,8 mmol/l (ÎI 95%: -23,4, -18,2; p nominal < 0,0001).

În studiul 809-115 la pacienți cu genotip homozigot pentru mutația *F508del*-CFTR cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, modificarea absolută medie intragrup în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost de -31,7 mmol/l (ÎI 95%: -35,7, -27,6). În plus, modificarea absolută medie în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 26 față de săptămâna 24, după perioada de eliminare cu durata de 2 săptămâni (pentru evaluarea răspunsului la retragerea tratamentului) a fost o creștere de 33,0 mmol/l (ÎI 95%: 28,9, 37,1; p nominal < 0,0001), ceea ce reprezintă o revenire la valorile de la momentul inițial după eliminarea

tratamentului. În săptămâna 24, 16% dintre copii au prezentat o scădere a concentrației de clor în transpirație sub 60 mmol/l și niciunul, sub 30 mmol/l.

În studiul 809-122 la pacienți cu genotip homozigot pentru mutația *F508del-CFTR* cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani, tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a demonstrat o reducere a concentrației clorului în transpirație în săptămâna 4, care a fost menținută până în săptămâna 24. Modificarea absolută medie în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 24 față de valoarea inițială a fost de -29,1 (13,5) mmol/l (ÎI 95%: - 34,8, -23,4). În plus, modificarea medie absolută (AS) a concentrației de clor în transpirație din săptămâna 24 până în săptămâna 26, după perioada de eliminare de 2 săptămâni, a fost de 27,3 (11,1) mmol/l (ÎI 95%: 22,3, 32,3). Această modificare reprezintă o revenire la valoarea inițială după eliminarea tratamentului.

Modificări ale FEV₁

Modificările ppFEV₁ ca răspuns la lumacaftor administrat în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor au fost evaluate, de asemenea, în cadrul studiului de fază 2, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienții cu FC cu vârsta de 18 ani și peste. Diferența între tratamentul cu lumacaftor 400 mg administrat în monoterapie la interval de 12 ore și administrarea de placebo, evaluată drept modificarea absolută medie a valorii ppFEV₁, a fost de -4,6 puncte procentuale (ÎI 95%: -9,6, 0,4) în ziua 28 față de momentul inițial, de 4,2 puncte procentuale (ÎI 95%: -1,3, 9,7) în ziua 56 față de momentul inițial și de 7,7 puncte procentuale (ÎI 95%: 2,6, 12,8; semnificativă statistic) în ziua 56 față de ziua 28 (în cazul adăugării de ivacaftor la monoterapie cu lumacaftor).

Scădere a frecvenței cardiace

În timpul studiilor de fază 3, controlate cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, s-a observat o scădere maximă a frecvenței cardiace medii de 6 bătăi pe minut (bpm) față de valoarea inițială în ziua 1 și ziua 15, aproximativ la 4-6 ore după administrarea dozelor. După ziua 15, frecvența cardiacă nu a fost monitorizată în perioada după administrarea dozelor în aceste studii. Din săptămâna 4, modificarea frecvenței cardiace medii anterioară administrării dozelor s-a încadrat între 1 și 2 bpm sub valoarea inițială în rândul pacienților tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Procentul de pacienți cu valori ale frecvenței cardiace < 50 bpm sub tratament a fost de 11% pentru pacienții cărora li s-a administrat lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu 4,9% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul unui studiu amănunțit privind intervalul QT, care a evaluat doza de lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și doza de lumacaftor 1000 mg o dată pe zi/ivacaftor 450 mg la interval de 12 ore, nu s-au observat modificări semnificative ale intervalului QTc sau tensiunii arteriale.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii la pacienții cu FC cu vârsta de 12 ani și peste și genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Eficacitatea lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu FC cu genotip homozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* a fost evaluată în cadrul a două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, care au inclus 1108 pacienți cu FC stabili clinic, dintre care 737 pacienți au fost randomizați la și tratați cu doze de lumacaftor/ivacaftor. Pacienții din ambele studii au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore, lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore sau placebo. Pacienții au luat medicamentul de studiu cu alimente cu conținut lipidic timp de 24 săptămâni, în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice cu administrare inhalatorie, dornază alfa și soluție salină hipertona). Pacienții din aceste studii au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu-extensie în regim orb.

Studiul 809-103 a evaluat 549 pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie de 25,1 ani) cu o valoare procentuală preconizată a FEV₁ (ppFEV₁) la selecție cuprinsă între 40-90 (ppFEV₁ medie de 60,7 la momentul inițial [interval: între 31,1 și 94,0]). Studiul 809-104 a evaluat 559 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie de 25,0 ani) cu o valoare ppFEV₁ la selecție cuprinsă între 40-90 (ppFEV₁ medie de 60,5 la momentul inițial [interval: între 31,3 și 99,8]). Pacienții cu antecedente de colonizare cu microorganisme cum sunt *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus* sau care au avut rezultate anormale la 3 sau mai multe analize ale funcției hepatice (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 ori LSN sau bilirubinemie totală ≥ 2 ori LSN) au fost excluși.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității în ambele studii a fost modificarea absolută față de momentul inițial a ppFEV₁ în săptămâna 24. Alte variabile de eficacitate au inclus modificarea relativă față de momentul inițial a ppFEV₁, modificarea absolută față de momentul inițial a IMC, modificarea absolută față de momentul inițial a punctajului la CFQ-R – Domeniul respirator, proporția de pacienți care au obținut o modificare relativă de ≥ 5% față de momentul inițial a ppFEV₁ în săptămâna 24 și numărul de exacerbări pulmonare (inclusiv cele care au necesitat spitalizare sau terapie i.v. cu antibiotice) până în săptămâna 24.

În ambele studii, tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV₁ (vezi Tabelul 6). Îmbunătățirea medie a ppFEV₁ a debutat rapid (ziua 15) și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. În ziua 15, diferența dintre tratamentul cu lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo pentru modificarea absolută medie (Î 95%) față de momentul inițial în ceea ce privește ppFEV₁ a fost de 2,51 puncte procentuale în studiile 809-103 și 809-104 grupate (p < 0,0001). Îmbunătățirile ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, severitatea bolii, sex și regiune geografică. Studiile de fază 3 cu lumacaftor/ivacaftor au inclus 81 pacienți cu o valoare ppFEV₁ < 40 la momentul inițial. Diferența indusă de tratament în cadrul acestui subgrup a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu o valoare ppFEV₁ ≥ 40. În săptămâna 24, diferența dintre tratamentul cu lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore și administrarea de placebo pentru modificarea absolută medie (Î 95%) față de momentul inițial în ceea ce privește ppFEV₁ în studiile 809-103 și 809-104 grupate a fost de 3,39 puncte procentuale (p = 0,0382) la pacienții cu o valoare ppFEV₁ < 40 și de 2,47 puncte procentuale (p < 0,0001) la pacienții cu o valoare ppFEV₁ ≥ 40.

Tabelul 6: Rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie în studiul 809-103 și studiul 809-104*

		Studiul 809-103		Studiul 809-104		Grupat (studiul 809-103 și studiul 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)
Modificarea absolută a ppFEV₁ în săptămâna 24 (puncte procentuale)	Diferență indusă de tratament	–	2,41 (p = 0,0003) [†]	–	2,65 (p = 0,0011) [†]	–	2,55 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	-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)
Modificarea relativă a ppFEV₁ în săptămâna 24 (%)	Diferență indusă de tratament	–	4,15 (p = 0,0028) [†]	–	4,69 (p = 0,0009) [†]	–	4,4 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	-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)
Modificarea absolută a IMC în săptămâna 24 (kg/m²)	Diferență indusă de tratament	–	0,13 (p = 0,1938)	–	0,36 (p < 0,0001) [†]	–	0,24 (p = 0,0004)
	Modificare în cadrul grupului	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)
Modificarea absolută a punctajului	Diferență indusă de tratament	–	1,5 (p = 0,3569)	–	2,9 (p = 0,0736)	–	2,2 (p = 0,0512)

	Studiul 809-103		Studiul 809-104		Grupat (studiul 809-103 și studiul 809-104)		
	Placebo (n = 184)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg la interval de 12 ore/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)	
la CFQ-R – Domeniul respirator în săptămâna 24 (puncte)	Modificare în cadrul grupului	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)
Proporția de pacienți cu o modificare relativă $\geq 5\%$ a ppFEV ₁ în săptămâna 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Raport de probabilitate	–	1,43 (p = 0,1208)	–	1,90 (p = 0,0032)	–	1,66 (p = 0,0013)
Numărul de exacerbări pulmonare până în săptămâna 24	Număr de evenimente (incidență la 48 săptămâni)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Raport de incidență	–	0,66 (p = 0,0169)	–	0,57 (p = 0,0002)	–	0,61 (p < 0,0001)

* În fiecare studiu, s-a aplicat o procedură de testare ierarhică în cadrul fiecărui grup de tratament activ pentru criteriile finale de evaluare principale și secundare, comparativ cu placebo; în fiecare etapă, $p \leq 0,0250$ și toate testele anterioare care întruneau, de asemenea, acest nivel de semnificație au fost obligatorii pentru semnificația statistică.

† Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică.

În săptămâna 24, proporția de pacienți care nu au prezentat deloc exacerbări pulmonare a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. În cadrul analizei grupate, raportul de incidență a exacerbărilor până în săptămâna 24 la subiecții tratați cu lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore; n = 369) a fost de 0,61 ($p < 0,0001$), reprezentând o reducere de 39% față de cei la care s-a administrat placebo. Rata de evenimente pe an, anualizată la 48 săptămâni, a fost de 0,70 în cadrul grupului de tratament cu lumacaftor/ivacaftor și de 1,14 în cadrul grupului la care s-a administrat placebo. Tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor a scăzut semnificativ riscul de exacerbări care au necesitat spitalizare, comparativ cu placebo, cu 61% (raport de incidență = 0,39, $p < 0,0001$; rată de evenimente la 48 săptămâni de 0,17 pentru lumacaftor/ivacaftor și de 0,45 pentru placebo) și a redus exacerbările care au necesitat tratament intravenos cu antibiotice cu 56% (raport de incidență = 0,44, $p < 0,0001$; rată de evenimente la 48 săptămâni de 0,25 pentru lumacaftor/ivacaftor și de 0,58 pentru placebo). Aceste rezultate nu au fost considerate semnificative statistic în cadrul testării ierarhice pentru studiile individuale.

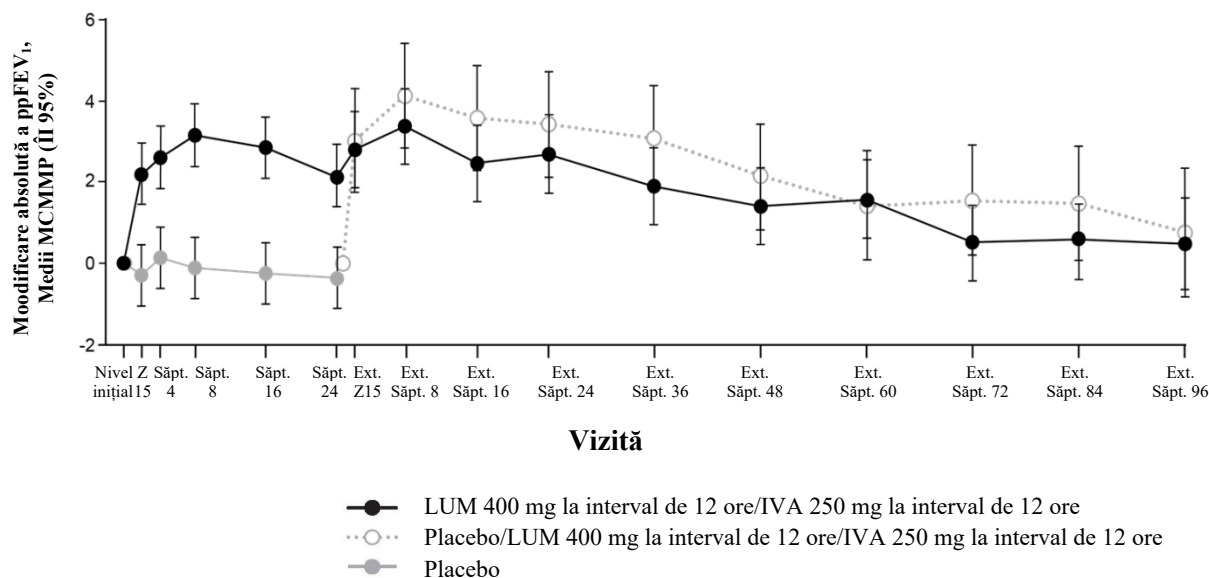
Studiul de tranziție privind siguranța și eficacitatea pe termen lung

Studiul 809-105 a fost un studiu-extensie de tranziție, de fază 3, multicentric, cu grupuri paralele, efectuat la pacienți cu FC, care a inclus pacienții cu vârsta de 12 ani și peste din studiul 809-103 și studiul 809-104. Acest studiu-extensie a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului pe termen lung cu lumacaftor/ivacaftor. Dintre cei 1108 pacienți cărora li s-a administrat orice tratament în cadrul studiului 809-103 sau studiului 809-104, 1029 (93%) au primit doze de tratament activ (lumacaftor 600 mg o dată pe zi/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore sau lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore) în cadrul studiului 809-105 pe o perioadă adițională de până la 96 săptămâni (adică, până la 120 săptămâni în total). Analiza de eficacitate primară a acestui studiu-extensie a inclus date până la săptămâna 72 a studiului 809-105, cu o analiză a sensibilității care a inclus date până la săptămâna 96 a studiului 809-105.

Pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor în cadrul studiului 809-103 sau studiului 809-104 au evidențiat un efect care s-a menținut, raportat la nivelul inițial, după încă 96 săptămâni în studiul 809-105. Pentru pacienții care au trecut de la placebo la tratamentul activ, s-au observat modificări similare cu cele

observate la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-103 sau studiul 809-104 (vezi Tabelul 6). Rezultatele din studiul 809-105 sunt prezentate în Figura 1 și Tabelul 7.

Figura 1. Modificarea absolută față de nivelul inițial a FEV₁ procentual preconizat la fiecare vizită†



† Din studiile 809-103, 809-104 și 809-105.

Tabelul 7: Efectul pe termen lung al lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-105*

	Trecere de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 176)**			lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)†		
	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p
Nivel inițial și criteriu final						
Nivel inițial ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Modificare absolută față de nivelul inițial a ppFEV₁ (puncte procentuale)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Săptămâna de extensie 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
Modificarea relativă față de nivelul inițial a ppFEV₁ (%)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Săptămâna de extensie 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372

	Trecere de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 176)**			lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 369)†		
Nivel inițial și criteriu final	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p	Medie (AS)	Medii MCMMP (ÎI 95%)	Valoare p
IMC inițial (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Modificarea absolută față de nivelul inițial a IMC (kg/m²)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Săptămâna de extensie 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
Nivel inițial al scorului CFQ-R – domeniul respirator (puncte)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Modificarea absolută a scorului CFQ-R – domeniul respirator (puncte)						
Săptămâna de extensie 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Săptămâna de extensie 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018
Numărul de exacerbări pulmonare (evenimente) ** † ***						
Număr de evenimente per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Număr de evenimente care au necesitat spitalizare per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Număr de evenimente care au necesitat terapie intravenoasă cu antibiotice per pacient-an (ÎI 95%) (rata per 48 săptămâni)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	

* În total, 82% (421 din 516 pacienți eligibili) au finalizat 72 săptămâni; 42% au finalizat 96 săptămâni. Majoritatea pacienților au încetat studiul din alte motive decât siguranța.

** Pentru pacienții care au efectuat tranziția din studiile 809-103 și 809-104 (grupul placebo-către-lumacaftor/ivacaftor) expunerea totală a fost de până la 96 săptămâni. Prezentarea grupului de doză cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore corespunde dozelor recomandate.

*** Rata de evenimente per pacient-an a fost anualizată la 48 săptămâni.

† Pentru pacienții care au efectuat tranziția din studiile 809-103 și 809-104 (grupul lumacaftor/ivacaftor-către-lumacaftor/ivacaftor) expunerea totală a fost de până la 120 săptămâni. Prezentarea grupului de doză cu lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore corespunde dozelor recomandate.

‡ Nivelul inițial pentru grupul cu tranziție de la placebo la lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore a fost nivelul inițial din studiul 809-105. Nivelul inițial pentru grupul lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore a fost nivelul inițial din studiile 809-103 și 809-104. MCMMP = metoda celor mai mici pătrate

Studiu la pacienții cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 809-102 a fost un studiu de fază 2, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 125 pacienți cu FC cu vârsta de 18 ani și peste, care aveau o valoare ppFEV₁ cuprinsă între

40 – 90 inclusiv și aveau mutația *F508del* pe o alelă, plus o a doua alelă cu o mutație preconizată să ducă la o lipsă de producere a CFTR sau o proteină CFTR care nu răspunde la ivacaftor *in vitro*.

Pacienților li s-a administrat fie lumacaftor/ivacaftor (n = 62), fie placebo (n = 63) în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC. Criteriul final primar de evaluare a fost îmbunătățirea funcției pulmonare, așa cum este determinată prin modificarea absolută medie a ppFEV₁ în ziua 56 față de momentul inițial. Tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor nu a dus la nicio îmbunătățire semnificativă a ppFEV₁ față de placebo la pacienții cu FC cu genotip heterozigot pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* (diferență indusă de tratament de 0,60 [p = 0,5978]) și nicio îmbunătățire semnificativă a IMC sau a greutateii corporale (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studii la pacienții cu FC și vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 809-109 a fost un studiu clinic de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, la 204 pacienți cu FC și vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani (vârsta medie de 8,8 ani). Studiul 809-109 a evaluat subiecți cu un indice al clearance-ului pulmonar (ICP_{2,5}) ≥ 7,5 la vizita de selecție inițială (valoarea medie a ICP_{2,5} a fost de 10,28 la momentul inițial [interval: între 6,55 și 16,38]) și valoarea ppFEV₁ ≥ 70 la selecție (valoarea medie a ppFEV₁ a fost de 89,8 la momentul inițial [interval: între 48,6 și 119,6]). Pacienților li s-a administrat fie lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore (n = 103), fie placebo (n = 101) în plus față de terapiile care le fuseseră prescrise pentru FC. Pacienții cu 2 sau mai multe rezultate anormale la analizele funcției hepatice (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 x LSN) sau ALT ori AST > 5 x LSN sau bilirubină totală > 2 x LSN au fost excluși.

Criteriul final primar de evaluare a eficacității a fost modificarea absolută a ICP_{2,5} până în săptămâna 24 față de momentul inițial. Criteriile finale secundare cheie de evaluare au inclus modificarea absolută medie față de momentul inițial a concentrației de clor în transpirație în ziua 15 și în săptămâna 4 și săptămâna 24 (vezi Efecte farmacodinamice), modificarea absolută față de momentul inițial a IMC în săptămâna 24, modificarea absolută față de momentul inițial la CFQ-R – Domeniul respirator până în săptămâna 24. Aceste rezultate sunt prezentate în Tabelul 8 de mai jos:

Tabelul 8: Rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie în studiul 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg la interval de 12 ore (n = 103)
Criteriul final primar de evaluare			
Modificarea absolută a indicelui clearance-ului pulmonar (ICP_{2,5}) până în săptămâna 24 față de momentul inițial	Diferență de tratament	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Modificare în cadrul grupului	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Criterii finale secundare cheie de evaluare*			
Modificarea absolută a IMC în săptămâna 24 (kg/m²)	Diferență de tratament	–	0,11 (p = 0,2522)
	Modificare în cadrul grupului	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Modificarea absolută a punctajului la CFQ-R – Domeniul respirator până în săptămâna 24 (puncte)	Diferență de tratament	–	2,5 (p = 0,0628)
	Modificare în cadrul grupului	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Studiul a inclus criterii finale secundare cheie și alte criterii finale secundare de evaluare.

A fost evaluată și valoarea FEV₁ procentuală preconizată drept un alt criteriu final secundar de evaluare cu însemnătate clinică. La pacienții la care s-a administrat lumacaftor/ivacaftor, diferența de tratament pentru modificarea absolută a valorii ppFEV₁ până în săptămâna 24 față de momentul inițial a fost de 2,4 (p = 0,0182).

Pacienții cu FC cu vârsta de 6 ani și peste din studiul 809-011 și studiul 809-109 au fost incluși într-un studiu-extensie cu tranziție, de Fază 3, multicentric (studiul 809-110). Acest studiu-extensie a fost conceput pentru a evalua siguranța și eficacitatea tratamentului pe termen lung cu lumacaftor/ivacaftor. Dintre cei 262 pacienți cărora li s-a administrat orice tratament în cadrul studiului 809-011 sau studiului 809-109, 239 (91%) au primit doze de tratament activ (la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani s-a administrat lumacaftor 200 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore; la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani s-a administrat lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore) în cadrul studiului-extensie, pe o perioadă adițională de până la 96 săptămâni (adică, până la 120 săptămâni în total) (vezi pct. 4.8). Rezultatele secundare de eficacitate și rata evenimentelor de exacerbare pulmonară per pacient-an sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Efectul pe termen lung al lumacaftor/ivacaftor în studiul 809-110				
	Trecere de la placebo la lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Nivel inițial și criteriu final	Medie (AS) n = 101	Medie CMMP (Î 95%)	Medie (AS) n = 128	Medie CMMP (Î 95%)
ICP_{2,5} inițial[‡]**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Modificare absolută față de nivelul inițial a ICP_{2,5}				
Săptămâna de extensie 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
IMC la momentul inițial (kg/m²)[‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Modificare absolută de la momentul inițial a IMC (kg/m²)				
Săptămâna de extensie 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Nivel inițial al scorului CFQ-R[‡] - domeniul respirator (puncte)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Modificarea absolută a scorului CFQ-R - domeniul respirator (puncte)				
Săptămâna de extensie 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Numărul de exacerbări pulmonare (evenimente) (studiul 809-109 SCA și ST)[†]				
Număr de evenimente per pacient-an (Î 95%)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Subiecți tratați cu placebo în studiul 809-109 (n = 96) care au efectuat tranziția la tratamentul activ cu LUM/IVA în studiul de extensie (P-L/I). Subiecți tratați cu LUM/IVA în oricare studiu anterior [studiul 809-011 (n = 49) sau studiul 809-109 (n = 94)] care au continuat tratamentul activ cu LUM/IVA în studiul de extensie (L/I-L/I).

[‡]Nivelul inițial pentru ambele grupuri (P-L/I și L/I-L/I) a fost nivelul inițial din studiul 809-011 și studiul 809-109 (studiul anterior), iar n corespunzător se referă la setul de analiză din studiul anterior.

**Substudiul privind ICP a inclus 117 subiecți în grupul de tratament cu L/I-L/I și 96 subiecți în grupul de tratament cu P-L/I.

[†]SCA = setul complet de analiză (n = 103) include subiecții cărora li s-a administrat L/I în studiul 809-109 și în studiul 809-110, evaluați pe perioada de studiu cumulată pentru L/I; ST = setul de tranziție (n = 96) include subiecții cărora li s-a administrat placebo în studiul 809-109 și L/I în studiul 809-110, evaluați pe perioada de studiu curentă pentru 809-110.

Studiul 809-115: Studiu privind siguranța și tolerabilitatea la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu FC, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 809-115 a evaluat 60 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani la selecție (vârsta medie la momentul inițial 3,7 ani). În conformitate cu greutatea corporală la selecție, pacienților li s-au administrat granule amestecate cu alimente la interval de 12 ore, în doză de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granule pentru pacienții cu greutatea corporală sub 14 kg (n = 19) sau lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg pentru pacienții cu greutatea corporală de 14 kg sau peste (n = 41), timp de 24 săptămâni, în plus față de terapiile prescrise pentru FC. Pentru a evalua efectele la

retragerea medicamentului, pacienții au efectuat o vizită de urmărire de siguranță după o perioadă de eliminare cu durata de 2 săptămâni.

Criteriile finale secundare de evaluare au inclus modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 24 față de momentul inițial și modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clor în transpirație în săptămâna 26 față de săptămâna 24 (vezi Efecte farmacodinamice), precum și criteriile finale de evaluare listate în Tabelul 10. Relevanța clinică a magnitudinii acestor modificări la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani cu fibroză chistică nu a fost clar stabilită în tratamentul pe termen lung.

Tabelul 10: Rezumatul rezultatelor secundare în studiul 809-115

Criterii finale secundare de evaluare*	LUM/IVA
Modificare absolută față de momentul inițial a indicelui de masă corporală (IMC)	n = 57 0,27 Î 95%: 0,07, 0,47; p = 0,0091
Modificare absolută față de momentul inițial a scorului z al IMC raportat la vârstă	n = 57 0,29 Î 95%: 0,14, 0,45; p = 0,0003
Modificare absolută față de momentul inițial a greutateii (kg)	n = 57 1,4 Î 95%: 1,2, 1,7; p < 0,0001
Modificare absolută față de momentul inițial a scorului z al greutateii raportate la vârstă	n = 57 0,26 Î 95%: 0,15, 0,38; p < 0,0001
Modificare absolută față de momentul inițial a înălțimii (cm)	n = 57 3,6 Î 95%: 3,3, 3,9; p < 0,0001
Modificare absolută față de momentul inițial a scorului z al înălțimii raportate la vârstă	n = 57 0,09 Î 95%: 0,02, 0,15; p = 0,0104
Modificare absolută față de momentul inițial a valorilor elastazei 1 fecale (FE-1) (μg/g)**	n = 35 52,6 Î 95%: 22,5, 82,7; p = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 Î 95%: -1,17, 0,02; p = 0,0559

Notă: Valorile p specificate în tabel sunt nominale.

* Pentru criteriile finale de evaluare listate, modificarea absolută față de momentul inițial se referă la modificarea absolută medie de la momentul inițial în săptămâna 24.

** Toți pacienții au avut insuficiență pancreatică la momentul inițial. Trei dintre cei 48 pacienți care au avut valori ale elastazei 1 fecale < 100 μg/g la momentul inițial au atins valori ≥ 200 μg/g în săptămâna 24.

Studiul 809-122: Studiu de siguranță și tolerabilitate la copii și adolescenți cu FC cu vârsta cuprinsă între 1 și mai puțin de 2 ani cu genotip hemozigot pentru mutația F508del în gena CFTR

În cadrul studiului 809-122 partea B, criteriul final primar de evaluare a siguranței și tolerabilității a fost evaluat la 46 pacienți pe parcursul a 24 săptămâni (vârsta medie la momentul inițial de 18,1 luni). Criteriile finale de evaluare secundare evaluate au fost farmacocinetica și modificarea absolută față de valoarea inițială a concentrației de clor în transpirație în săptămâna 24 (vezi Efecte farmacodinamice). În funcție de greutatea la selecție, pacienților li s-au administrat granule amestecate cu alimente la fiecare 12 ore timp de 24 săptămâni, în doză de lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg granule (pacienți cu greutatea cuprinsă între 7 kg și <9 kg) sau lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granule (pacienți cu greutatea cuprinsă între 9 kg și <14 kg) sau lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg granule (pacienți cu greutatea ≥14 kg), în plus față de terapiile FC prescrise. Pentru a evalua efectele în afara perioadei de

administrare a tratamentului, pacienții au avut o vizită de monitorizare de siguranță după o perioadă de eliminare a tratamentului de 2 săptămâni.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Orkambi la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Expunerea (ASC) la lumacaftor este de aproximativ 2 ori mai mare la voluntarii adulți sănătoși, comparativ cu expunerea la pacienții cu FC. Expunerea la lumacaftor este similară între voluntarii adulți sănătoși și pacienții cu FC. După administrarea a două doze pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale lumacaftorului și ivacaftorului la subiecții sănătoși au fost atinse în general după aproximativ 7 zile de tratament, cu un raport de acumulare de aproximativ 1,9 pentru lumacaftor. Expunerea la starea de echilibru la ivacaftor este mai mică decât cea din ziua 1, ca urmare a efectului de inducere a CYP3A al lumacaftorului (vezi pct. 4.5).

După administrarea orală de lumacaftor 400 mg la interval de 12 ore/ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore în condiții de consum prealabil de alimente, media la starea de echilibru (\pm AS) pentru $ASC_{0-12ore}$ și C_{max} a fost de 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și, respectiv, de 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ pentru lumacaftor și de 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și, respectiv, de 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ pentru ivacaftor. După administrarea orală de ivacaftor în monoterapie, în doză de 150 mg la interval de 12 ore în condiții de consum prealabil de alimente, media la starea de echilibru (\pm AS) pentru $ASC_{0-12ore}$ și C_{max} a fost de 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și, respectiv, de 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Absorbție

După administrarea orală de doze repetate de lumacaftor, expunerea la lumacaftor a crescut, în general, proporțional cu doza, în intervalul de doze de 50 mg – 1000 mg utilizate la interval de 24 ore. Expunerea la lumacaftor a crescut de aproximativ 2,0 ori atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut lipidic, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valoarea mediană (intervalul de valori) a T_{max} pentru lumacaftor este de aproximativ 4,0 ore (2,0; 9,0) în condiții de consum prealabil de alimente.

După administrarea orală de doze repetate de ivacaftor în asociere cu lumacaftor, expunerea la ivacaftor a crescut, în general, odată cu doza, de la 150 mg la interval de 12 ore la 250 mg la interval de 12 ore. Expunerea la ivacaftor atunci când a fost administrat în asociere cu lumacaftor a crescut de aproximativ 3 ori în cazul administrării cu alimente cu conținut lipidic la voluntari sănătoși. Prin urmare, lumacaftor/ivacaftor trebuie să se administreze cu alimente cu conținut lipidic. Valoarea mediană (intervalul de valori) a T_{max} pentru ivacaftor este de aproximativ 4,0 ore (2,0; 6,0) în condiții de consum prealabil de alimente.

Distribuție

Lumacaftorul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină. După administrarea orală a dozei de 400 mg la interval de 12 ore la pacienți cu FC în condiții de consum prealabil de alimente, volumele aparente tipice de distribuție pentru compartimentele centrale și periferice [coeficientul de variație exprimat ca procentaj (CV)] au fost estimate la 23,5 l (48,7%) și, respectiv, 33,3 l (30,5%).

Ivacaftorul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și de albumină. După administrarea orală a dozei de ivacaftor 250 mg la interval de 12 ore în asociere cu lumacaftor, volumele aparente tipice de distribuție pentru compartimentele centrale și periferice (CV) au fost estimate la 95,0 l (53,9%) și, respectiv, 201 l (26,6%).

Studiile *in vitro* au arătat că lumacaftorul este un substrat al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Metabolizare

Lumacaftorul nu este metabolizat în proporție mare la om, cea mai mare parte din cantitatea de lumacaftor fiind excretată în formă nemodificată în materiile fecale. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că lumacaftorul este metabolizat în principal prin oxidare și glucuronoconjugare.

Ivacaftorul este metabolizat în proporție mare la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A. M1 și M6 sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1 posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6 posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Eliminare

După administrarea orală de lumacaftor, cea mai mare parte din lumacaftor (51%) este excretat nemodificat în materiile fecale. S-a observat o excreție urinară neglijabilă a lumacaftorului ca medicament nemodificat. Timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este de aproximativ 26 ore. Clearance-ul aparent tipic, Cl/F (CV), al lumacaftorului a fost estimat la 2,38 l/oră (29,4%) la pacienții cu FC.

După administrarea orală de ivacaftor în monoterapie, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) este eliminată prin materiile fecale, după transformarea metabolică. S-a observat o excreție urinară neglijabilă a ivacaftorului ca medicament nemodificat. La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică al ivacaftorului atunci când este administrat în asociere cu lumacaftor este de aproximativ 9 ore. Valoarea Cl/F (CV) tipică a ivacaftorului atunci când este administrat în asociere cu lumacaftor a fost estimată la 25,1 l/oră (40,5%) la pacienții cu FC.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După administrarea repetată de doze de lumacaftor/ivacaftor timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7-9) au prezentat expuneri mai mari ($ASC_{0-12 \text{ ore}}$ cu aproximativ 50% și C_{max} cu aproximativ 30%), comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Impactul insuficienței hepatice ușoare (Child-Pugh Clasa A, scor 5-6) asupra farmacocineticii lumacaftorului administrat în asociere cu ivacaftor nu a fost studiat, însă se preconizează ca expunerea să crească cu mai puțin de 50%.

Nu au fost desfășurate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh Clasa C, scor 10-15), însă se preconizează că expunerea va fi mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală. Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu lumacaftor administrat în monoterapie, s-a observat o eliminare minimă a lumacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 8,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină, 0,18% fiind ca substanță nemodificată). Într-un studiu farmacocinetic efectuat la om cu ivacaftor administrat în monoterapie, s-a observat o eliminare minimă a ivacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină). O analiză populațională farmacocinetică a clearance-ului comparativ cu clearance-ul creatininei nu evidențiază nicio tendință la subiecții cu insuficiență renală ușoară și moderată (vezi pct. 4.2).

Vârșnici

Siguranța și eficacitatea lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste nu fost evaluate.

Sex

Efectul sexului asupra farmacocineticii lumacaftorului a fost evaluat utilizând o analiză farmacocinetică populațională a datelor provenite din studiile clinice cu lumacaftor administrat în asociere cu ivacaftor. Rezultatele nu indică nicio diferență relevantă clinic a parametrilor farmacocinetici pentru lumacaftor sau ivacaftor între bărbați și femei. Nu sunt necesare ajustări ale dozei pe baza sexului.

Copii și adolescenți

Expunerile sunt similare la adulți și copii și adolescenți pe baza analizelor FC populaționale, așa cum este descris în Tabelul 11.

Tabelul 11: Expunerea medie (AS) la lumacaftor și ivacaftor în funcție de grupa de vârstă

Grupa de vârstă	Greutate	Doză	Valoare medie a ASC _{ss} (μg·h/ml) pentru lumacaftor (AS)	Valoare medie a ASC _{ss} (μg·h/ml) pentru ivacaftor (AS)
Pacienți cu vârstă cuprinsă între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg N=1	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg plic o dată la 12 ore	234	7,98
	Între 9 kg și <14 kg N=44	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg plic o dată la 12 ore	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥14 kg N=1	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg plic o dată la 12 ore	116	5,82
Pacienți cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani	<14 kg N=20	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg plic o dată la 12 ore	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacienți cu vârstă cuprinsă între 2 și 5 ani	≥14 kg N=42	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg plic o dată la 12 ore	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacienți cu vârstă cuprinsă între 6 și <12 ani	- N=62	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg o dată la 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienți cu vârstă cuprinsă între 12 ani <18 ani	- N=98	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 o dată la 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pacienți cu vârstă de 18 ani și mai mult	- N=55	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 o dată la 12 ore	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Notă: Expunerile pentru pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani provin din analizele FC populaționale. Expunerile pentru pacienții adulți provin din analize necompartimentale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Lumacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu s-au efectuat studii

specifice pentru evaluarea potențialului fototoxic al lumacaftorului; cu toate acestea, evaluarea datelor non-clinice și clinice disponibile sugerează că acesta nu este răspunzător pentru fototoxicitate.

Ivacaftor

În studiile cu doze repetate au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari (de > 25 ori la șoareci, > 45 ori la șobolani și, respectiv, > 35 ori, la câini) față de expunerea maximă la om pentru ivacaftor atunci când este administrat ca Orkambi, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Farmacologie de siguranță

Ivacaftorul a produs un efect inhibitor dependent de concentrație asupra curenților reziduali ai genei hERG (gena umană asociată ether à-go-go), cu o CI_{15} de 5,5 μM , comparativ cu o valoare a C_{max} (1,5 μM) pentru ivacaftor la doza terapeutică pentru lumacaftor/ivacaftor. Cu toate acestea, nu s-a observat nicio prelungire a intervalului QT indusă de ivacaftor într-un studiu de telemetrie efectuat la câine, cu doze unice de până la 60 mg/kg, sau în monitorizările ECG din studiile efectuate la câine cu doze repetate, cu durata de până la 1 an și cu o valoare a dozei de 60 mg/kg și zi (C_{max} după 365 de zile = între 36,2 și 47,6 μM). Ivacaftor a produs o creștere legată de doză, dar tranzitorie, a parametrilor privind tensiunea arterială la câine, după administrarea orală a unor doze unice de cel mult 60 mg/kg (vezi pct. 5.1).

Sarcina și fertilitatea

Ivacaftorul nu a provocat efecte teratogene la femelele gestante de șobolan și iepure, pe parcursul fazei de organogeneză a dezvoltării fetale, după administrarea pe cale orală a unor doze de aproximativ 7 ori (expunerea la ivacaftor și metabolit) și, respectiv, de 46 de ori mai mari față de cele care determină expunerea la ivacaftor la om în condițiile utilizării de doze terapeutice de lumacaftor/ivacaftor. La șobolan, la doze maternotoxice, ivacaftorul a provocat scăderi ale greutateii corporale a fetoșilor; creștere a frecvenței de apariție a variației coastelor cervicale, coastelor hipoplazice și coastelor ondulate; și anomalii sternale, incluzând fuziuni. Semnificația acestor date în cazul administrării la om nu este cunoscută.

Ivacaftorul a afectat fertilitatea și indicii de performanță reproductivă la masculii și femelele de șobolan la doza de 200 mg/kg și zi (generând expuneri de aproximativ 11 și, respectiv, 7 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi, extrapolate din expunerile din ziua 90 în cazul utilizării dozei de 150 mg/kg și zi, în cadrul studiului de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 6 luni, și expunerile din ziua 17 de gestație în cadrul studiului-pilot privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la această specie) atunci când femelelor li s-a administrat doza înainte de gestație și la începutul gestației. Nu s-au observat efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă, la masculi sau la femele, la doze ≤ 100 mg/kg și zi (generând expuneri de aproximativ 8 și, respectiv, 5 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi, extrapolate din expunerile din ziua 90 în cazul utilizării dozei de 100 mg/kg și zi, în cadrul studiului de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 6 luni, și expunerile din ziua 17 de gestație în cadrul studiului privind dezvoltarea embriofetală, efectuate la această specie). Transferul placentar al ivacaftorului a fost observat la femelele gestante de șobolan și iepure.

Dezvoltarea perinatală și postnatală

Ivacaftorul nu a provocat defecte de dezvoltare la puii femelelor gestante de șobolan la care s-au administrat oral doze de 100 mg/kg și zi din momentul inițial al gestației și până în momentul parturii și înfărcării (generând expuneri de aproximativ 4 ori mai mari decât cele obținute cu doza maximă recomandată la om a componentei de ivacaftor din compoziția Orkambi, pe baza valorilor ASC însumate ale ivacaftorului și metaboliților săi). Dozele peste 100 mg/kg și zi au avut ca rezultat

indici de supraviețuire și lactație de 92% și, respectiv, 98% din valorile grupului control, precum și scăderi ale greutateii corporale ale puilor.

Animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri cărora li s-au administrat doze de ivacaftor de 0,32 de ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, pe baza expunerii sistemice la ivacaftor și metabolizii săi atunci când este administrat concomitent cu lumacaftor sub formă de Orkambi. Cataractele nu s-au observat la feteșii ale căror mame au fost tratate pe parcursul fazei de organogeneză a dezvoltării fetale, la puii de șobolan expuși într-o oarecare măsură prin ingestia de lapte înainte de înțarcare sau în studiile de toxicitate cu doze repetate efectuate cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

Lumacaftor și ivacaftor

Studiile de toxicitate cu doze repetate care au presupus administrarea concomitentă de lumacaftor și ivacaftor nu au evidențiat niciun risc special pentru om în ceea ce privește potențialul de toxicități aditive și/sau sinergetice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză acetat succinat
Povidonă (K30)
Laurilsulfat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

S-a evidențiat că amestecul este stabil timp de o oră după amestecare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Orkambi granule este ambalat într-un plic de folie laminată [polietilenă tereftalat cu orientare biaxială/polietilenă/folie/polietilenă (BOPET/PE/Folie/PE)].

Mărime de ambalaj de 56 plicuri (4 ambalaje tip portofel cu 14 plicuri per portofel).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda de Nord
BT63 5UA
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<p>Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA) Pe baza protocolului convenit, Solicitantul trebuie să efectueze un studiu de eficacitate pe termen lung pentru compararea progresiei bolii la copii cu FC cu genotip homozigot pentru mutația <i>F508del</i> la nivelul genei <i>CFTR</i> și vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani inclusiv la momentul inițierii tratamentului cu Orkambi față de progresia bolii la o cohortă concomitentă echivalentă de copii cu FC cărora nu li s-a administrat niciodată tratament cu Orkambi, în plus față de o cohortă istorică longitudinală.</p>	<p>Analiză intermediară decembrie 2022</p> <p>Raport final decembrie 2025</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

112 comprimate filmate (4 ambalaje de 28 comprimate).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Orkambi 100/125 comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE INTERIOARĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Dimineața

Seara

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE – AMBALAJ MULTIPLU – CU BLUE BOX

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lumacaftor 200 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 112 (4 ambalaje a câte 28) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/001 112 comprimate filmate (4 ambalaje de 28 comprimate)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Orkambi 200/125 comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERIOARĂ PENTRU AMBALAJELE MULTIPLE

FĂRĂ BLUE BOX

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține lumacaftor 200 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

Parte a unui ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/001 112 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Dimineața

Seara

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule

56 plicuri

4 ambalaje individuale tip portofel cu 14 plicuri per portofel

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Orkambi 100/125 granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PORTOFEL PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**Instrucțiuni de utilizare**

Amestecați întregul conținut al plicului cu 5 ml de hrană moale sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei. Consumați-l în întregime. A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare cu conținut lipidic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Dimineața

Seara

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou portofel.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orkambi 100 mg/125 mg granule

lumacaftorum/ivacaftorum

Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 150 mg și ivacaftor 188 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule

56 plicuri

4 ambalaje individuale tip portofel cu 14 plicuri per portofel

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Orkambi 150/188 granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PORTOFEL PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 150 mg și ivacaftor 188 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**Instrucțiuni de utilizare**

Amestecați întregul conținut al plicului cu 5 ml de hrană moale sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei. Consumați-l în întregime. A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare cu conținut lipidic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Dimineața

Seara

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou portofel.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orkambi 150 mg/188 mg granule

lumacaftorum/ivacaftorum

Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE PENTRU PLIC

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 75 mg și ivacaftor 94 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule

56 plicuri

4 ambalaje individuale tip portofel cu 14 plicuri per portofel

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Ridicați aici pentru a deschide

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Orkambi 75/94 granule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**PORTOFEL PENTRU PLIC****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic

lumacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic de granule conține lumacaftor 75 mg și ivacaftor 94 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule

14 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**Instrucțiuni de utilizare**

Amestecați întregul conținut al plicului cu 5 ml de hrană moale sau lichide adecvate vârstei, cu o temperatură egală sau mai mică decât temperatura camerei. Consumați-l în întregime. A se utiliza în decurs de o oră după amestecare, imediat înainte sau după o masă sau gustare cu conținut lipidic.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Dimineața

Seara

Utilizați toate dozele pentru cele 7 zile înainte de a începe un nou portofel.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1059/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orkambi 75 mg/94 mg granule

lumacaftorum/ivacaftorum

Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate
Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate
lumacaftor (lumacaftorum)/ivacaftor (ivacaftorum)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orkambi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orkambi
3. Cum să luați Orkambi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orkambi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orkambi și pentru ce se utilizează

Orkambi conține două substanțe active, lumacaftor și ivacaftor. Este un medicament utilizat pentru tratamentul pe termen lung al fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă o modificare specifică (numită mutație *F508del*) care afectează gena responsabilă pentru producerea unei proteine numite reglatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), aceasta jucând un rol important în reglarea fluxului de mucus în plămâni. Persoanele care au mutația vor produce o proteină CFTR anormală. Celulele conțin două copii ale genei *CFTR*; Orkambi se utilizează la pacienții la care ambele copii sunt afectate de mutația *F508del* (homoziгоți).

Lumacaftor și ivacaftor acționează împreună pentru a îmbunătăți funcția proteinei CFTR anormale. Lumacaftor crește cantitatea de CFTR disponibilă, iar ivacaftor ajută proteina anormală să funcționeze mai normal.

Orkambi vă poate ajuta să respirați mai ușor, îmbunătățind funcția plămânilor. De asemenea este posibil să observați că luați în greutate mai ușor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Orkambi

Nu luați Orkambi

- dacă sunteți alergic la lumacaftor, la ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Orkambi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Orkambi nu trebuie utilizat la alți pacienți în afară de cei care prezintă **două copii ale mutației *F508del*** la nivelul genei *CFTR*.

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Orkambi dacă vi s-a spus că aveți o boală de **ficat sau rinichi**, întrucât poate fi necesar ca acesta să vă modifice doza de Orkambi.

La persoanele cărora li s-a administrat Orkambi s-au observat frecvent rezultate anormale la analizele de sânge pentru ficat. Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome, care pot fi semne ale unor probleme cu ficatul:

- durere sau disconfort în partea dreaptă sus a stomacului (abdomenului)
- îngălbenire a pielii sau a părții albe a ochilor
- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- urină închisă la culoare
- confuzie

Medicul dumneavoastră ar trebui să vă facă unele analize de sânge pentru a vă verifica ficatul înainte și în timp ce luați Orkambi, în special în primul an.

Depresia (care include gânduri și comportamente suicidare) a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu Orkambi, începând de obicei din primele trei luni de tratament. Adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome: dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, care pot fi semne ale depresiei.

Evenimentele respiratorii, cum sunt **scurtarea respirației sau senzația de apăsare în piept sau îngustarea căilor respiratorii**, au fost observate la pacienți atunci când au început să ia Orkambi, mai ales la pacienți cu funcție precară a plămânilor. Dacă aveți o funcționare precară a plămânilor, medicul dumneavoastră vă poate monitoriza mai atent atunci când începeți să luați Orkambi.

S-a observat o **creștere a tensiunii arteriale** la unii pacienți tratați cu Orkambi. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze tensiunea arterială în timpul tratamentului cu Orkambi.

Anomalii ale cristalinului de la nivelul ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii, au fost observate la unii copii și adolescenți tratați cu Orkambi și cu ivacaftor (una dintre componentele Orkambi) administrat singur.

Medicul dumneavoastră poate efectua unele examinări ale ochiului înaintea și în timpul tratamentului cu Orkambi.

Orkambi nu este recomandat la pacienții cărora li s-a efectuat **un transplant de organ**.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Orkambi comprimate nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 6 ani. Alte forme ale acestui medicament (granule într-un plic) sunt mai potrivite pentru copiii cu vârsta sub 6 ani; întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Orkambi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente antibiotice (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene), de exemplu: telitromicină, claritromicină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, eritromicină
- medicamente anticonvulsivante (utilizate pentru tratamentul convulsiilor [crizelor epileptice]), de exemplu: fenobarbital, carbamazepină, fenitoină
- benzodiazepine (utilizate pentru tratamentul anxietății sau imposibilității de a dormi [insomniei], agitației etc.), de exemplu: midazolam, triazolam
- medicamente antifungice (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice), de exemplu: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- imunosupresoare (utilizate după transplantul de organ), de exemplu: ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- preparate din plante, de exemplu: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- medicamente antialergice (utilizate pentru tratamentul alergiilor și/sau astmului bronșic), de exemplu: montelukast, fexofenadină
- medicamente antidepresive (utilizate pentru tratamentul depresiei), de exemplu: citalopram, escitalopram, sertralină, bupropionă
- medicamente antiinflamatoare (utilizate pentru tratamentul inflamației), de exemplu: ibuprofen
- medicamente antagoniste ale receptorilor H2 (utilizate pentru reducerea acidității din stomac), de exemplu: ranitidină
- glicozide cardiace (utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive ușoară până la moderată și al ritmului anormal al bătăilor inimii care poartă denumirea de fibrilație atrială), de exemplu: digoxină
- anticoagulante (utilizate pentru a preveni formarea sau mărirea cheagurilor de sânge în sânge și vase sanguine), de exemplu: warfarină, dabitrigan
- medicamente contraceptive (utilizate pentru prevenirea sarcinii): contraceptive orale, injectabile și implantabile, precum și plasturi contraceptivi; acestea pot include etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni. Acestea nu trebuie considerate metode de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu Orkambi
- corticosteroizi (utilizați pentru tratarea inflamației): metilprednisolon, prednison
- medicamente inhibitoare ale pompei de protoni (utilizate pentru tratarea refluxului gastro-esofagian și ulcerelor): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- hipoglicemizante orale (utilizate pentru abordarea terapeutică a diabetului zaharat de tip 2): repaglinidă

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a tetrahidrocanabinolului (THC – o componentă activă a cannabisului) în urină la pacienții cărora li s-a administrat Orkambi. Medicul dumneavoastră poate solicita un alt test pentru verificarea rezultatelor.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Ar putea fi preferabil să evitați utilizarea Orkambi în timpul sarcinii, dacă este posibil, iar medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Ivacaftorul și lumacaftorul trec în laptele matern. Dacă intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua Orkambi. Medicul dumneavoastră va decide dacă va recomanda să încetați alăptarea sau să încetați tratamentul cu lumacaftor/ivacaftor. Medicul

dumneavoastră va lua în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, o componentă a Orkambi, **s-a raportat amețeală**, care poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă manifestați amețeală, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până la dispariția acestor simptome.

În cazul în care copilul manifestă amețeală în timp ce ia Orkambi, se recomandă ca acesta să nu meargă pe bicicletă și să nu facă nimic altceva care îi solicită atenția deplină, până când simptomele dispar.

Orkambi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Orkambi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată

Doza recomandată pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste este de două comprimate dimineața și două comprimate seara (la interval de 12 ore). Aceasta înseamnă, în total, patru comprimate pe zi, care trebuie administrate împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Există concentrații diferite ale comprimatelor Orkambi pentru diferite grupe de vârstă. Verificați dacă ați administrat comprimatul corect (mai jos).

Vârsta	Comprimate	Doza	
		Dimineața	Seara
Între 6 și <12 ani	Orkambi 100 mg/125 mg	2 comprimate	2 comprimate
12 ani și peste	Orkambi 200 mg/125 mg	2 comprimate	2 comprimate

Puteți începe să luați Orkambi în orice zi din săptămână.

Dacă aveți probleme moderate sau severe cu funcția ficatului, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de Orkambi, întrucât ficatul dumneavoastră nu va elimina Orkambi la fel de repede ca la persoanele cu funcție normală a ficatului.

- **Probleme moderate cu ficatul:** doza poate fi redusă la două comprimate dimineața și un comprimat seara.
- **Probleme severe cu ficatul:** doza poate fi redusă la un comprimat dimineața și un comprimat seara. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă frecvența administrării, pe baza răspunsului clinic și tolerabilității.

Mod de administrare

Orkambi este pentru administrare orală. Înghițiți comprimatele întregi. Nu mestecați, nu spargeți sau nu dizolvați comprimatele.

Este important să luați Orkambi cu alimente cu conținut lipidic pentru a avea concentrații adecvate de medicament în corp. Trebuie să se consume o masă sau o gustare cu conținut lipidic imediat înainte sau după administrarea de Orkambi. Mesele și gustările recomandate în îndrumările

privind fibroza chistică sau mesele recomandate în îndrumările nutriționale standard conțin cantități adecvate de lipide. Exemple de mese sau gustări care conțin lipide sunt cele preparate cu unt sau ulei ori cele care conțin ouă. Alte exemple de alimente cu conținut lipidic sunt:

- brânză, lapte integral, produse din lapte integral
- carne, pește gras
- avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- batoane sau băuturi nutritive

Dacă luați mai mult Orkambi decât trebuie

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă este posibil, luați medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră. Puteți manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

Dacă uitați să luați Orkambi

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la ora la care ați uitat să luați doza, luați doza omisă cu alimente cu conținut lipidic. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză programată, cum ați face în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa un comprimat uitat.

Dacă încetați să luați Orkambi

Trebuie să luați medicamentul în continuare, conform indicațiilor medicului, chiar dacă vă simțiți bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse raportate în asociere cu Orkambi și ivacaftor (una dintre substanțele active din Orkambi) administrat singur sunt prezentate mai jos și pot apărea la utilizarea de Orkambi.

Reacțiile adverse grave asociate cu Orkambi includ valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge, leziuni ale ficatului și agravarea bolii de ficat preexistente severe. Agravarea disfuncției ficatului poate fi letală. Aceste reacții adverse grave sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- durere sau disconfort în partea superioară dreaptă a stomacului (abdomenului)
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- confuzie
- urină închisă la culoare

Depresie

Manifestările acesteia includ dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste manifestări.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tuse cu spută
- congestie nazală
- scurtare a respirației
- durere de cap
- durere abdominală (durere de stomac)
- diaree
- creșterea producției de spută
- greață
- răceală comună*
- amețeală*
- modificări ale tipurilor de bacterii prezente în mucus*

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- senzație de apăsare în piept
- îngustare a căilor respiratorii
- congestie a sinusurilor*
- nas înfundat sau scurgeri nazale
- infecție a tractului respirator superior
- durere în gât
- roșu în gât*
- erupție trecătoare pe piele
- flatulență
- vărsături
- creștere a unei enzime în sângele dumneavoastră (creatin fosfokinază sangvină)
- valori crescute ale enzimelor ficatului, indicate de analize de sânge
- ciclul (menstrual) neregulat sau durere menstruală
- durere de ureche, disconfort la nivelul urechii*
- țiuit în urechi*
- înroșire în interiorul urechii*
- tulburări ale urechii interne (senzație de amețeală sau vertij)*
- masă la nivelul sânului*

Mai puțin frecvente(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- menstruații anormale, inclusiv absența menstruației sau menstruație mai puțin frecventă sau sângerare menstruală mai frecventă sau mai abundentă
- creștere a tensiunii arteriale
- congestie a urechii*
- inflamație a sânului*
- mărire a sânilor la bărbați*
- modificări sau durere la nivelul mamelonului*

*Reacții adverse observate numai cu ivacaftor.

Reacții adverse suplimentare la copii

Reacțiile adverse observate la copii sunt similare celor observate la adulți și adolescenți. Cu toate acestea, valorile crescute ale enzimelor hepatice în sânge au fost observate mai frecvent la copiii tineri decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orkambi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orkambi

Substanțele active sunt lumacaftor și ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate:

Fiecare comprimat filmat conține lumacaftor 200 mg și ivacaftor 125 mg.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate și Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate:

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină; croscarmeloză sodică; hipromeloză acetat succinat; povidonă (K30); laurilsulfat de sodiu; și stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Orkambi conține sodiu”).
- Filmul comprimatului: alcool polivinilic; dioxid de titan (E171); macrogol 3350; talc; carmin (E120); lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133); și indigotină (E132).
- Cerneală de inscripționare: shellac; oxid negru de fer (E172); propilenglicol; și hidroxid de amoniu.

Cum arată Orkambi și conținutul ambalajului

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate

Orkambi 100 mg/125 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate roz, ovale (dimensiuni 14 × 7,6 × 4,9 mm) inscripționate cu „1V125” cu cerneală neagră pe o parte.

Orkambi 100 mg/125 mg este disponibil în ambalaje care conțin 112 comprimate filmate (4 ambalaje de 28 comprimate filmate).

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate

Orkambi 200 mg/125 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate roz, ovale (dimensiuni 14 × 8,4 × 6,8 mm) inscripționate cu „2V125” cu cerneală neagră pe o parte.

Orkambi 200 mg/125 mg este disponibil în ambalaje multiple care conțin 112 comprimate filmate (4 ambalaje de 28 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Fabricantul

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda de Nord
BT63 5UA
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

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

Italia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Prospect: Informații pentru pacient

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic
Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic
Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic
lumacaftor (lumacaftorum)/ivacaftor (ivacaftorum)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe copilul dumneavoastră să ia acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și copilul dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Orkambi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să ia Orkambi
3. Cum să luați Orkambi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Orkambi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Orkambi și pentru ce se utilizează

Orkambi conține două substanțe active, lumacaftor și ivacaftor. Este un medicament utilizat pentru tratamentul pe termen lung al fibrozei chistice (FC) la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, care prezintă o modificare specifică (numită mutație *F508del*) care afectează gena responsabilă pentru producerea unei proteine numite regulatorul conductanței transmembranare în fibroza chistică (CFTR), aceasta jucând un rol important în reglarea fluxului de mucus în plămâni. Persoanele care au mutația vor produce o proteină CFTR anormală. Celulele conțin două copii ale genei *CFTR*; Orkambi se utilizează la pacienții la care ambele copii sunt afectate de mutația *F508del* (homoziгоți).

Lumacaftor și ivacaftor acționează împreună pentru a îmbunătăți funcția proteinei CFTR anormale. Lumacaftor crește cantitatea de CFTR disponibilă, iar ivacaftor ajută proteina anormală să funcționeze mai normal.

2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să ia Orkambi

Nu utilizați Orkambi

- dacă copilul dumneavoastră este alergic la lumacaftor, la ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte de a administra Orkambi copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

Orkambi nu trebuie utilizat la alți pacienți în afară de cei care prezintă **două copii ale mutației F508del** la nivelul genei *CFTR*.

Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră înainte de a administra Orkambi dacă vi s-a spus că copilul dumneavoastră are o boală **de ficat sau rinichi**, întrucât poate fi necesar ca medicul să vă modifice doza de Orkambi.

La persoanele cărora li s-a administrat Orkambi s-au observat frecvent rezultate anormale la analizele de sânge pentru ficat. Spuneți-i imediat medicului copilului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are oricare dintre aceste simptome, care pot fi semne ale unor probleme cu ficatul:

- durere sau disconfort în partea dreaptă sus a stomacului (abdomenului)
- îngălbenire a pielii sau a părții albe a ochilor
- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- urină închisă la culoare
- confuzie

Medicul copilului dumneavoastră ar trebui să facă unele analize de sânge pentru a verifica ficatul copilului dumneavoastră înainte și în timp ce acesta ia Orkambi, în special în primul an.

Depresia (care include gânduri și comportamente suicidare) a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu Orkambi, începând de obicei din primele trei luni de tratament. Adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome: dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide, care pot fi manifestări ale depresiei.

Evenimentele respiratorii, cum sunt **scurtarea respirației sau senzația de apăsare în piept sau îngustarea căilor respiratorii**, au fost observate la pacienți atunci când au început să ia Orkambi, mai ales la pacienți cu funcție precară a plămânilor. Dacă copilul dumneavoastră are o funcționare precară a plămânilor, medicul copilului dumneavoastră vă poate monitoriza copilul mai atent atunci când acesta începe să ia Orkambi.

S-a observat o **creștere a tensiunii arteriale** la unii pacienți tratați cu Orkambi. Este posibil ca medicul copilului dumneavoastră să monitorizeze tensiunea arterială a copilului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Orkambi.

Anomaliile ale cristalinului de la nivelul ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii, au fost observate la unii copii și adolescenți tratați cu Orkambi și cu ivacaftor (una dintre componentele Orkambi) administrat singur.

Medicul copilului dumneavoastră poate efectua unele examinări ale ochiului înaintea și în timpul tratamentului cu Orkambi.

Orkambi nu este recomandat la pacienții cărora li s-a efectuat **un transplant de organ**.

Copii cu vârsta sub 1 an

Nu se cunoaște dacă Orkambi este sigur și eficace la copiii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, Orkambi nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 1 an.

Orkambi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente antibiotice (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene), de exemplu: telitromicină, claritromicină, rifampicină, rifabutină, rifapentină, eritromicină
- medicamente anticonvulsivante (utilizate pentru tratamentul convulsiilor [crizelor epileptice]), de exemplu: fenobarbital, carbamazepină, fenitoină
- benzodiazepine (utilizate pentru tratamentul anxietății sau imposibilității de a dormi [insomniei], agitației etc.), de exemplu: midazolam, triazolam
- medicamente antifungice (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice), de exemplu: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- imunosupresoare (utilizate după transplantul de organ), de exemplu: ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- preparate din plante, de exemplu: sunătoare (*Hypericum perforatum*)
- medicamente antialergice (utilizate pentru tratamentul alergiilor și/sau astmului bronșic), de exemplu: montelukast, fexofenadină
- medicamente antidepresive (utilizate pentru tratamentul depresiei), de exemplu: citalopram, escitalopram, sertralină, bupropionă
- medicamente antiinflamatoare (utilizate pentru tratamentul inflamației), de exemplu: ibuprofen
- medicamente antagoniste ale receptorilor H2 (utilizate pentru reducerea acidității din stomac), de exemplu: ranitidină
- glicozide cardiace (utilizate pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive ușoară până la moderată și al ritmului anormal al bătăilor inimii care poartă denumirea de fibrilație atrială), de exemplu: digoxină
- anticoagulante (utilizate pentru a preveni formarea sau mărirea cheagurilor de sânge în sânge și vase sanguine), de exemplu: warfarină, dabitrigan
- medicamente contraceptive (utilizate pentru prevenirea sarcinii): contraceptive orale, injectabile și implantabile, precum și plasturi contraceptivi; acestea pot include etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni. Acestea nu trebuie considerate metode de contracepție eficiente atunci când sunt administrate concomitent cu Orkambi
- corticosteroizi (utilizați pentru tratarea inflamației): metilprednisolon, prednison
- medicamente inhibitoare ale pompei de protoni (utilizate pentru tratarea refluxului gastro-esofagian și ulcerelor): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- hipoglicemizante orale (utilizate pentru abordarea terapeutică a diabetului zaharat de tip 2): repaglinidă

Au fost raportate cazuri de rezultate fals pozitive ale testelor de depistare a tetrahidrocanabinolului (THC – o componentă activă a cannabisului) în urină la pacienții cărora li s-a administrat Orkambi. Medicul copilului dumneavoastră poate solicita un alt test pentru verificarea rezultatelor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, o componentă a Orkambi, **s-a raportat amețeală**, care poate influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

În cazul în care copilul manifestă amețelă în timp ce ia Orkambi, se recomandă ca acesta să nu meargă pe bicicletă și să nu facă nimic altceva care îi solicită atenția deplină, până când simptomele dispar.

Orkambi conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să administrați Orkambi

Administrați întotdeauna copilului dumneavoastră acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului dumneavoastră. Discutați cu medicul dacă nu sunteți sigur.

Medicul copilului dumneavoastră va stabili doza corectă pentru acesta. Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze în continuare toate celelalte medicamentele, mai puțin dacă medicul copilului dumneavoastră îi spune să nu-l mai utilizeze pe oricare dintre acestea.

Doza recomandată

Doza recomandată pentru pacienții cu vârsta de 1 an și peste este indicată în tabelul de mai jos. Orkambi trebuie administrat dimineața și seara (la interval de 12 ore) împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Există concentrații diferite de Orkambi, în funcție de vârsta și greutatea copilului. Verificați dacă ați administrat copilului dumneavoastră doza corectă (mai jos).

Vârsta	Greutatea	Concentrație	Doză (administrare la interval de 12 ore)	
			Dimineața	Seara
Între 1 și <2 ani	Între 7 kg și <9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic	1 plic	1 plic
	Între 9 kg și <14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic	1 plic	1 plic
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic	1 plic	1 plic
Între 2 și 5 ani	<14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic	1 plic	1 plic
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic	1 plic	1 plic

Dacă copilul dumneavoastră are probleme moderate sau severe cu funcția ficatului, poate fi necesar ca medicul copilului dumneavoastră să reducă doza de Orkambi, întrucât ficatul copilului dumneavoastră nu va elimina Orkambi la fel de repede ca la copiii cu funcție normală a ficatului.

- **Probleme moderate cu ficatul:** doza poate fi redusă la un plic pe zi luat dimineața și un plic o dată la două zile luat seara.
- **Probleme severe cu ficatul:** doza poate fi redusă la un plic pe zi sau mai puțin frecvent, luat doar dimineața. Nu trebuie administrată nicio doză seara.

Mod de administrare

Orkambi este pentru administrare orală.

Fiecare plic este numai pentru unică folosință.

Puteți începe să îi administrați Orkambi copilului dumneavoastră în orice zi din săptămână.

Cum să îi dați Orkambi copilului dumneavoastră:

- Țineți plicul de granule cu linia marcată pentru tăiere în partea de sus.
- Agitați plicul ușor, pentru a aranja conținutul.
- Rupeți sau tăiați plicul de-a lungul liniei marcate pentru tăiere.
- Amestecați întregul conținut al unui plic cu o linguriță (5 ml) de hrană moale sau lichide adecvate vârstei. Alimentele sau lichidul trebuie să fie la sau sub temperatura camerei. Unele exemple de hrană moale și lichide adecvate vârstei includ piure de fructe sau legume, iaurt cu arome, sos de mere, apă, lapte, lapte matern, formulă de hrană pentru sugari sau suc.
- După amestecare, administrați medicamentul copilului dumneavoastră imediat. Dacă acest lucru nu este posibil, administrați-i-l în decurs de o oră de la amestecare. Aveți grijă ca amestecul să fie consumat integral, imediat.
- Imediat înainte sau imediat după administrarea dozei trebuie să îi dați copilului dumneavoastră alimente cu conținut lipidic (sunt oferite mai jos câteva exemple).

Este important să luați Orkambi cu alimente cu conținut lipidic pentru a avea concentrații adecvate de medicament în corp. Mesele și gustările recomandate în îndrumările privind fibroza chistică sau mesele recomandate în îndrumările nutriționale standard conțin cantități adecvate de lipide. Exemple de mese sau gustări care conțin lipide sunt cele preparate cu unt sau ulei ori cele care conțin ouă. Alte exemple de alimente cu conținut lipidic sunt:

- brânză, lapte matern, formulă de hrană pentru sugari, lapte integral, produse din lapte integral
- carne, pește gras
- avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- batoane sau băuturi nutritive

Dacă copilul dumneavoastră ia mai mult Orkambi decât trebuie

Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări. Dacă este posibil, luați medicamentul copilului și acest prospect cu dumneavoastră. Copilul dumneavoastră poate manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.

Dacă uitați să administrați Orkambi copilului dumneavoastră

Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la ora la care copilul dumneavoastră a omis doza, administrați copilului dumneavoastră doza omisă cu alimente cu conținut lipidic. În caz contrar, așteptați până la următoarea doză programată a copilului dumneavoastră, cum ați face în mod normal. Nu administrați copilului dumneavoastră o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să administrați Orkambi copilului dumneavoastră

Administrați Orkambi copilului dumneavoastră cât timp recomandă medicul acestuia. Nu vă opriți decât dacă medicul copilului dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Trebuie să administrați medicamentul în continuare, conform indicațiilor medicului, chiar dacă copilul se simte bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse raportate în asociere cu Orkambi și ivacaftor (una dintre substanțele active din Orkambi) administrat singur sunt prezentate mai jos și pot apărea la utilizarea de Orkambi.

Reacțiile adverse grave asociate cu Orkambi includ valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge, leziuni ale ficatului și agravarea bolii de ficat preexistente severe. Agravarea disfuncției ficatului poate fi letală. Aceste reacții adverse grave sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane).

Spuneți imediat medicului copilului dumneavoastră dacă acesta prezintă oricare dintre acestea:

- durere sau disconfort în partea superioară dreaptă a stomacului (abdomenului)
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- pierdere a poftei de mâncare
- greață sau vărsături
- confuzie
- urină închisă la culoare

Depresie

Manifestările depresiei includ dispoziție tristă sau alterată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tuse cu spută
- congestie nazală
- scurtare a respirației
- durere de cap
- durere abdominală (durere de stomac)
- diaree
- creșterea producției de spută
- greață
- răceală comună*
- amețeală*
- modificări ale tipurilor de bacterii prezente în mucus*

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- senzație de apăsare în piept
- îngustare a căilor respiratorii
- congestie a sinusurilor*
- nas înfundat sau scurgeri nazale
- infecție a tractului respirator superior
- durere în gât
- roșu în gât*
- erupție trecătoare pe piele
- flatulență
- vărsături
- creștere a unei enzime în sânge (creatin fosfokinază sangvină)
- valori crescute ale enzimelor ficatului, indicate de analize de sânge
- ciclul (menstrual) neregulat sau durere menstruală
- durere de ureche, disconfort la nivelul urechii*
- țiuit în urechi*
- înroșire în interiorul urechii*
- tulburări ale urechii interne (senzație de amețeală sau vertij)*
- masă la nivelul sânelui*

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- menstruații anormale, inclusiv absența menstruației sau menstruație mai puțin frecventă sau sângerare menstruală mai frecventă sau mai abundentă
- creștere a tensiunii arteriale
- congestie a urechii*
- inflamație a sânelui*
- mărire a sânilor la bărbați*
- modificări sau durere la nivelul mamelonului*

*Reacții adverse observate numai cu ivacaftor.

Reacții adverse suplimentare la copii

Reacțiile adverse observate la copii sunt similare celor observate la adulți și adolescenți. Cu toate acestea, valorile crescute ale enzimelor hepatice în sânge au fost observate mai frecvent la copiii tineri decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Orkambi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul copilului dumneavoastră cum să aruncați medicamentele pe care copilul dumneavoastră nu le mai folosește. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Orkambi

Substanțele active sunt lumacaftor și ivacaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granule în plic:

Fiecare plic conține lumacaftor 75 mg și ivacaftor 94 mg.

Orkambi 100 mg/125 mg granule în plic:

Fiecare plic conține lumacaftor 100 mg și ivacaftor 125 mg.

Orkambi 150 mg/188 mg granule în plic:

Fiecare plic conține lumacaftor 150 mg și ivacaftor 188 mg.

Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină; croscarmeloză sodică; hipromeloză acetat succinat; povidonă (K30); și laurilsulfat de sodiu (vezi pct. 2 „Orkambi conține sodiu”).

Cum arată Orkambi și conținutul ambalajului

Orkambi granule sunt granule de culoare albă până la alb-gălbui.

Granulele sunt furnizate în plicuri.

Mărime de ambalaj de 56 plicuri (conține 4 ambalaje individuale tip portofel cu 14 plicuri per portofel).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Fabricantul

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlanda de Nord
BT63 5UA
Marea Britanie

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

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

Italia

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.