

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety
Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lumacaftorum 200 mg a ivacaftorum 125 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Růžové tablety oválného tvaru (o rozměrech $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm) s černě vytištěným označením „1V125“ na jedné straně.

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

Růžové tablety oválného tvaru (o rozměrech $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm) s černě vytištěným označením „2V125“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orkambi tablety je indikován k léčbě cystické fibrózy (CF) u pacientů ve věku 6 let a starších, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu pro transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Orkambi smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp pacienta neznámý, má být přítomnost mutace *F508del* na obou alelách genu *CFTR* potvrzena přesnou a validovanou metodou genotypování.

Dávkování

Tabulka 1: Doporučené dávkování u pacientů ve věku 6 let a starších

Věk	Dávka	Celková denní dávka
6 až 11 let	2 tablety s obsahem 100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru každých 12 hodin	lumakaftor 400 mg / ivakaftor 500 mg
12 let a více	2 tablety s obsahem 200 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru každých 12 hodin	lumakaftor 800 mg / ivakaftor 500 mg

Pacienti mohou zahájit léčbu v kterémkoli dni v týdnu.

Tento léčivý přípravek se má užívat s jídlem obsahujícím tuk. Jídlo nebo svačina obsahující tuk se má sníst bezprostředně před užitím dávky nebo ihned po jejím užití (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

Pokud od doby, kdy pacient dávku obvykle užívá, uplynulo méně než 6 hodin, má pacient plánovanou dávku užít s jídlem obsahujícím tuk. Pokud uplynulo více než 6 hodin, má pacient počkat a užít až následující plánovanou dávku. Dávka se nemá zdvojnásobovat, aby se nahradila vynechaná dávka.

Souběžné užití inhibitorů CYP3A

Pokud se u pacientů, kteří užívají přípravek Orkambi, zahájí podávání inhibitorů CYP3A, není nutná žádná úprava dávky. Pokud se však zahájí léčba u pacientů, kteří užívají silné inhibitory CYP3A, snižte na dobu prvního týdne léčby dávku na jednu tabletu denně (100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 6 až 11 let a 200 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 12 let a starší), aby byl zohledněn indukční účinek lumakaftoru v ustáleném stavu. Po uplynutí této doby se má pokračovat doporučenou denní dávkou.

Pokud se při užívání silných inhibitorů CYP3A léčba přeruší na dobu delší než jeden týden a opět se zahájí, snižte na dobu prvního týdne znovuzahájené léčby dávku na jednu tabletu denně (100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 6 až 11 let a 200 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 12 let a starší). Po uplynutí této doby se má pokračovat doporučenou denní dávkou (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší nebo rovná 30 ml/min) nebo u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) se doporučuje snížit dávku.

S použitím tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) nejsou žádné zkušenosti, ale očekává se, že expozice bude vyšší než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Proto se má přípravek Orkambi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat po zvážení rizik a přínosů léčby s opatrností, ve snížené dávce (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravy dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater naleznete v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávek pro pacienty s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	Úprava dávky	Celková denní dávka
Lehká porucha funkce jater (třída A podle Childa a Pugh)	Žádná úprava dávky	<i><u>Pro pacienty ve věku 6 až 11 let</u></i> 400 mg lumakaftoru + 500 mg ivakaftoru <i><u>Pro pacienty ve věku 12 let a starší</u></i> 800 mg lumakaftoru + 500 mg ivakaftoru
Sředně těžká porucha funkce jater (třída B podle Childa a Pugh)	<i><u>Pro pacienty ve věku 6 až 11 let</u></i> 2 tablety s obsahem 100 mg/125 mg ráno + 1 tableta s obsahem 100 mg/125 mg večer (po 12 hodinách) <i><u>Pro pacienty ve věku 12 let a starší</u></i> 2 tablety s obsahem 200 mg/125 mg ráno + 1 tableta s obsahem 200 mg/125 mg večer (po 12 hodinách)	<i><u>Pro pacienty ve věku 6 až 11 let</u></i> 300 mg lumakaftoru + 375 mg ivakaftoru <i><u>Pro pacienty ve věku 12 let a starší</u></i> 600 mg lumakaftoru + 375 mg ivakaftoru
Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa a Pugh)	<i><u>Pro pacienty ve věku 6 až 11 let</u></i> 1 tableta s obsahem 100 mg/125 mg ráno + 1 tableta s obsahem 100 mg/125 mg večer (po 12 hodinách) nebo snížená denní dávka <i><u>Pro pacienty ve věku 12 let a starší</u></i> 1 tableta s obsahem 200 mg/125 mg ráno + 1 tableta s obsahem 200 mg/125 mg večer (po 12 hodinách) nebo snížená denní dávka	<i><u>Pro pacienty ve věku 6 až 11 let</u></i> 200 mg lumakaftoru + 250 mg ivakaftoru nebo snížená denní dávka <i><u>Pro pacienty ve věku 12 let a starší</u></i> 400 mg lumakaftoru + 250 mg ivakaftoru nebo snížená denní dávka

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Orkambi u dětí ve věku do 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je nutné poučit, aby polykali tablety vcelku. Pacienti nesmí tablety žvýkat, lámat ani rozpouštět.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*

Kombinace lumakaftor/ivakaftor není účinná u pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace *F508del* na jedné alele a současně jsou na druhé alele nosiči mutace, o níž se předpokládá, že vede k nedostatečné tvorbě proteinu CFTR, nebo *in vitro* neodpovídá na ivakaftor (viz bod 5.1).

Pacienti s CF, kteří jsou nosiči mutace ovlivňující otevírání kanálu (třídy III) v genu *CFTR*

Kombinace lumakaftor/ivakaftor nebyla studována u pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace ovlivňující otevírání kanálů (třídy III) v genu *CFTR* na jedné alele, s mutací nebo bez mutace *F508del* na druhé alele. Jelikož expozice ivakaftoru je při podávání v kombinaci s lumakaftorem velmi významně snižena, nemá se kombinace lumakaftor/ivakaftor u těchto pacientů používat.

Respirační nežádoucí účinky

Respirační nežádoucí účinky (např. hrudní diskomfort, dyspnoe, bronchospasmus, a abnormální dýchání) byly častější v průběhu zahajování terapie lumakaftorem/ivakaftorem. Závažné respirační příhody byly častěji pozorovány u pacientů s hodnotou objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřenou v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) < 40 a mohou vést k přerušení podávání léčivého přípravku. Klinické zkušenosti u pacientů s hodnotou ppFEV₁ < 40 jsou omezené a v průběhu zahajování terapie se doporučuje tyto pacienty dále sledovat (viz bod 4.8). Po zahájení léčby lumakaftorem/ivakaftorem byl také u některých pacientů pozorován přechodný pokles hodnoty FEV₁. Nejsou žádné zkušenosti se zahájením léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů s plicní exacerbací a není vhodné u pacientů s plicní exacerbací léčbu zahajovat.

Účinek na krevní tlak

U některých pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem byl pozorován zvýšený krevní tlak. V průběhu léčby se má krevní tlak pravidelně sledovat u všech pacientů (viz bod 4.8).

Pacienti s pokročilým onemocněním jater

U pacientů s CF mohou být přítomny abnormality funkce jater včetně pokročilého onemocnění jater. U některých pacientů s pokročilým onemocněním jater bylo hlášeno zhoršení funkce jater. U pacientů s CF s preexistující cirhózou jater s portální hypertenzí, kteří užívali lumakaftor/ivakaftor, byla hlášena dekompenzace jater, včetně selhání jater vedoucího ke smrti. Kombinace lumakaftor/ivakaftor se má používat u pacientů s pokročilým onemocněním jater s opatrností a pouze, pokud se předpokládá, že přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud se u těchto pacientů používá lumakaftor/ivakaftor, mají se pacienti po zahájení léčby pečlivě sledovat a dávka se má snížit (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Hepatobiliární nežádoucí účinky

U pacientů s CF užívajících lumakaftor/ivakaftor byly často hlášeny zvýšené hladiny aminotransferáz. V některých případech byla tato zvýšení spojena se souběžným zvýšením hladiny celkového bilirubinu v séru. Zvýšení hladin aminotransferáz bylo častěji pozorováno u pediatrických pacientů než u dospělých pacientů (viz bod 4.8).

Jelikož nelze vyloučit spojení s poškozením jater, doporučuje se před zahájením léčby lumakaftorem/ivakaftorem, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby a potom jednou za rok provádět funkční jaterní testy (ALT, AST a bilirubin). U pacientů se zvýšenými hladinami ALT, AST nebo bilirubinu v anamnéze je nutné zvážit častější sledování.

V případě významného zvýšení hladin ALT nebo AST se zvýšením nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu (buď ALT nebo AST $> 5 \times$ horní hranice normálních hodnot [*upper limit of normal*, ULN], nebo ALT nebo AST $> 3 \times$ ULN s hladinou bilirubinu $> 2 \times$ ULN a/nebo klinickou žloutenkou) se má podávání lumakaftoru/ivakaftoru ukončit a mají se pečlivě provádět laboratorní vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Je nutné provést řádné vyšetření možných příčin a pacienta pečlivě sledovat s ohledem na klinickou progresi. Po úpravě zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika dalšího podávání přípravku (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Interakce s léčivými přípravky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silným induktorem CYP3A. Souběžné podávání se senzitivními substráty CYP3A nebo se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při souběžném podávání s přípravkem Orkambi se na hormonální kontraceptiva, zahrnující kontraceptiva perorální, injekční, transdermální a implantabilní, nemá spoléhat jako na účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.5).

Silné induktory CYP3A

Ivakaftor je substrátem CYP3A4 a CYP3A5. Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A (např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Při používání lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Katarakty

U pediatrických pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a ivakaftorem v monoterapii byly hlášeny případy získaného zákalu oční čočky bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. podávání kortikosteroidů a ozáření), nelze vyloučit možné riziko, které lze přisoudit ivakaftoru (viz bod 5.3). U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba lumakaftorem/ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření.

Pacienti po transplantaci orgánů

Kombinace lumakaftor/ivakaftor nebyla studována u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s imunosupresivy viz bod 4.5.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě expozice a indikovaných dávek je profil interakcí považován za shodný pro všechny síly a lékové formy.

Při podávání v monoterapii je lumakaftor silným induktorem CYP3A a ivakaftor slabým inhibitorem CYP3A. Jiné léčivé přípravky mohou mít při souběžném podávání potenciál ovlivnit lumakaftor/ivakaftor, a také kombinace lumakaftor/ivakaftor může ovlivnit jiné léčivé přípravky.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit lumakaftor/ivakaftor

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A, nemělo vliv na expozici lumakaftoru, ale 4,3násobně zvýšilo expozici ivakaftoru. Vzhledem k indukčnímu účinku lumakaftoru na CYP3A se neočekává, že v ustáleném stavu by čistá expozice ivakaftoru při souběžném podávání s inhibitorem CYP3A přesáhla jeho čistou expozici při podávání bez lumakaftoru, v dávce 150 mg každých 12 hodin, což je schválená dávka ivakaftoru v monoterapii.

Pokud se u pacientů, kteří užívají lumakaftor/ivakaftor, zahájí podávání inhibitorů CYP3A, není nutná žádná úprava dávky. Pokud se však podávání lumakaftoru/ivakaftoru zahajuje u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A, má se dávka upravit (viz body 4.2 a 4.4).

Při podávání se středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Induktory CYP3A

Souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, mělo minimální účinek na expozici lumakaftoru, ale snížilo expozici (plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase, *area under the concentration-time curve*, AUC) ivakaftoru o 57 %. Proto se souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru a silných induktorů CYP3A nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Při podávání se středně silnými nebo slabými induktory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru ovlivnit jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silným induktorem CYP3A. Ivakaftor je při podávání v monoterapii slabým inhibitorem CYP3A. Předpokládá se, že čistým účinkem terapie lumakaftorem/ivakaftorem bude silná indukce CYP3A. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru a substrátů CYP3A snížit expozici těchto substrátů (viz bod 4.4).

Substráty P-gp

In vitro studie naznačují, že lumakaftor má potenciál jak inhibovat, tak indukovat P-gp. Kromě toho bylo v klinické studii s ivakaftorem v monoterapii prokázáno, že ivakaftor je slabým inhibitorem P-gp. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru a substrátů P-gp (např. digoxinu) změnit expozici těchto substrátů.

Substráty CYP2B6 a CYP2C

Interakce se substráty CYP2B6 a CYP2C nebyly v podmínkách *in vivo* studovány. *In vitro* studie naznačují, že lumakaftor má potenciál indukovat CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19; inhibice CYP2C8 a CYP2C9 však také byla pozorována *in vitro*. Kromě toho *in vitro* studie naznačují, že ivakaftor může inhibovat CYP2C9. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru změnit (tj. buď zvýšit nebo snížit) expozici substrátů CYP2C8 a CYP2C9, snížit expozici substrátů CYP2C19, a značně snížit expozici substrátů CYP2B6.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru interagovat s transportéry

Experimenty *in vitro* prokazují, že lumakaftor je substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Souběžné podávání přípravku Orkambi s léčivými přípravky, které inhibují BCRP, může zvýšit plazmatickou koncentraci lumakaftoru. Lumakaftor inhibuje transportér organických aniontů (*organic anion transporter*, OAT) 1 a 3. Lumakaftor a ivakaftor jsou inhibitory BCRP. Souběžné podávání přípravku Orkambi s léčivými přípravky, které jsou substráty pro transport OAT1/3 a BCRP může zvýšit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Lumakaftor a ivakaftor nejsou inhibitory OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů (*organic cation transporter*, OCT) 1 a 2. Ivakaftor není inhibitorem OAT1 a OAT3.

Potvrzené a jiné potenciálně významné interakce

V tabulce 3 jsou uvedeny potvrzené nebo předpokládané účinky lumakaftoru/ivakaftoru na jiné léčivé přípravky nebo účinky jiných léčivých přípravků na lumakaftor/ivakaftor. Informace uvedené v tabulce 3 jsou většinou získané ze studií *in vitro*. Doporučení uvedená ve sloupci „Klinická poznámka“ v tabulce 3 vycházejí ze studií interakcí, klinické relevance nebo předpokládaných interakcí vzhledem k cestám eliminace. Na prvním místě jsou uvedeny interakce, které mají nejvyšší klinickou relevanci.

Tabulka 3: Potvrzené a jiné potenciálně významné interakce – doporučení týkající se dávky při použití lumakaftoru/ivakaftoru s jinými léčivými přípravky

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Souběžně podávané léčivé přípravky s nejvyšší klinickou relevancí		
Antialergika: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8/2C9	Není doporučena žádná úprava dávky montelukastu. Při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem se má provádět přiměřené klinické sledování podle uvážení. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici montelukastu, což může snížit jeho účinnost.
fexofenadin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ fexofenadin Kvůli potenciální indukci či inhibici P-gp	Pro dosažení požadovaného klinického účinku může být nutná úprava dávky fexofenadinu. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může měnit expozici fexofenadinu.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Antibiotika: klarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku klarithromycinu, telithromycinu na CYP3A	Při zahajování léčby klarithromycinem nebo telithromycinem u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ klarithromycin, telithromycin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Při zahajování léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů užívajících klarithromycin nebo telithromycin se má dávka lumakaftoru/ivakaftoru po dobu prvního týdne snížit na jednu tabletu denně. Má se zvážit alternativa k těmto antibiotikům, např. azithromycin. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici klarithromycinu a telithromycinu, což může snížit jejich účinnost.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku erythromycinu na CYP3A	Při souběžném podávání s erythromycinem není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ erythromycin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Má se zvážit alternativa k erythromycinu, např. azithromycin. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici erythromycinu, což může snížit jeho účinnost.
Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku těchto antiepileptik na CYP3A	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antiepileptiky se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru a antikonvulziva může být významně snížena, což může snížit účinnost obou léčivých látek.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Antimykotika: itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku těchto antimykotik na CYP3A	Při zahajování léčby těmito antimykotiky u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Při zahajování léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů užívajících tato antimykotika se má dávka lumakaftoru/ivakaftoru na dobu prvního týdne snížit na jednu tabletu denně.
	↓ posakonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na UGT	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antimykotiky se nedoporučuje. Pokud je nezbytné tyto léčivé přípravky podávat, je nutné pacienty pečlivě sledovat kvůli průlomovým mykotickým infekcím. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto antimykotik, což může snížit jejich účinnost.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku flukonazolu na CYP3A	Při souběžném podávání s flukonazolem není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ flukonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM; flukonazol se vylučuje převážně renální exkrecí v nezměněné formě; v přítomnosti silných induktorů však bylo pozorováno mírné snížení expozice flukonazolu	Může být nutná vyšší dávka flukonazolu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici flukonazolu, což může snížit jeho účinnost.
Protizánětlivá léčiva:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8/2C9	Může být nutná vyšší dávka ibuprofenu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici ibuprofenu, což může snížit jeho účinnost.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Antimykobakteriální léčiva: rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku antimykobakteriálních léčiv na CYP3A	
	↓ rifabutin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antimykobakteriálními léčivy se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru bude snižena, což může snížit účinnost lumakaftoru/ivakaftoru. Může být nutná vyšší dávka rifabutinu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici rifabutinu, což může snížit jeho účinnost.
	↔ rifampicin, rifapentin	
Benzodiazepiny: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito benzodiazepiny se nedoporučuje. Kombinace lumakaftor/ivakaftor sníží expozici midazolamu i triazolamu, což sníží jejich účinnost.
Hormonální kontraceptiva: ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny	↓ ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/UGT	Na hormonální kontraceptiva, zahrnující kontraceptiva perorální, injekční, transdermální a implantabilní, se při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem nemá spoléhat jako na účinnou metodu antikoncepce. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici hormonálních kontraceptiv, což může snížit jejich účinnost.
Imunosupresiva: cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (používané po transplantaci orgánů)	↔ LUM, IVA	
	↓ cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito imunosupresivy se nedoporučuje. Kombinace lumakaftor/ivakaftor sníží expozici těchto imunosupresiv, což může snížit jejich účinnost. Použití lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů po transplantaci orgánů nebylo studováno.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Inhibitory protonové pumpy: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C19	Může být nutná vyšší dávka těchto inhibitorů protonové pumpy, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto inhibitorů protonové pumpy, což může snížit jejich účinnost.
Rostliny: třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku třezalky tečkované na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru bude snížena, což může snížit účinnost lumakaftoru/ivakaftoru.
Jiné souběžně podávané léčivé přípravky s klinickou relevancí		
Antiarytmika: digoxin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ digoxin Kvůli potenciální indukci nebo inhibici P-gp	Je třeba sledovat sérové hladiny digoxinu a dávka se má titrovat, aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici digoxinu.
Antikoagulancia: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ dabigatran Kvůli potenciální indukci nebo inhibici P-gp	Při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem má probíhat odpovídající klinické sledování. Pro dosažení požadovaného klinického účinku může být nutná úprava dávky dabigatranu. Lumakaftor/ivakaftor může měnit expozici dabigatranu.
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ warfarin Kvůli potenciálnímu indukčnímu nebo inhibičnímu účinku LUM na CYP2C9	Pokud je nutné souběžné podávání warfarinu s lumakaftorem/ivakaftorem, má se sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (<i>international normalised ratio</i> , INR). Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici warfarinu.
Antidepresiva: citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C19	Může být nutná vyšší dávka těchto antidepresiv, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto antidepresiv, což může snížit jejich účinnost.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP2B6	Může být nutná vyšší dávka bupropionu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici bupropionu, což může snížit jeho účinnost.
Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci: methylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ methylprednisolon, prednison Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Může být nutná vyšší dávka těchto kortikosteroidů pro systémovou aplikaci, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici methylprednisolonu a prednisonu, což může snížit jejich účinnost.
Antagonisté H2-receptorů: ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ ranitidinu Kvůli možné indukci nebo inhibici P-gp	Může být nutná úprava dávky ranitidinu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici ranitidinu.
Perorální antidiabetika: repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ repaglinid Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8	Může být nutná vyšší dávka repaglinidu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici repaglinidu, což může snížit jeho účinnost.

Poznámka: ↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

* Podle klinických studií interakcí. Všechny ostatní uvedené interakce jsou předpokládány.

Falešně pozitivní výsledky testu na přítomnost THC v moči

U pacientů užívajících přípravky Orkambi byly hlášeny případy falešně pozitivních screeningových testů na přítomnost tetrahydrokanabinolu (THC) v moči. K ověření výsledků je nutno zvážit jinou metodu pro jejich potvrzení.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lumakaftoru/ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie vývojové a reprodukční toxicity s lumakaftorem a ivakaftorem na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, přičemž účinky byly

zaznamenány pouze s ivakaftorem při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Podávání lumakaftoru/ivakaftoru v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud klinický stav matky nevyžaduje léčbu lumakaftorem/ivakaftorem.

Kojení

Není známo, zda se lumakaftor a/nebo ivakaftor a metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování jak lumakaftoru, tak ivakaftoru do mléka laktujících samic potkana. Riziko pro kojené děti tedy nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání lumakaftoru/ivakaftoru.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lumakaftoru a/nebo ivakaftoru na fertilitu u člověka. Lumakaftor neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti. Ivakaftor zhoršil u samců a samic potkana parametry fertility a reprodukční výkonnosti (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivakaftor, který je jednou z léčivých složek přípravku Orkambi, má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Ivakaftor může způsobit závrať (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se závrať při užívání přípravku Orkambi objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích fáze 3 byly dyspnoe (14,0 % oproti 7,8 % s placebem), průjem (11,0 % oproti 8,4 % s placebem) a nauzea (10,2 % oproti 7,6 % s placebem).

Mezi závažné nežádoucí účinky patřily hepatobiliární příhody, např. zvýšené hladiny aminotransferáz, cholestatická hepatitida a jaterní encefalopatie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zaznamenané v placebem kontrolovaných studiích fáze 3 trvajících 24 týdnů (studie 1 a 2) u pacientů ve věku 12 let a starších a v placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů u pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 7), kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, jsou uvedeny v tabulce 4 a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Nežádoucí účinky pozorované u samotného ivakaftoru jsou také uvedeny v tabulce 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klasifikace frekvencí podle databáze MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a u pacientů léčených pouze ivakaftorem

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	Nazofaryngitida*
	časté	Infekce horních cest dýchacích, rinitida
Cévní poruchy	méně časté	Hypertenze
Poruchy nervového systému	velmi časté	Bolest hlavy, závrať*
	méně časté	Hepatická encefalopatie†

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy ucha a labyrintu	časté	Bolest ucha*, ušní diskomfort*, tinitus*, hyperemie bubínku*, vestibulární porucha*
	méně časté	Ušní kongesce*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	Nosní kongesce, dyspnoe, produktivní kašel, zvýšené vylučování hlenu
	časté	Abnormální dýchání, orofaryngeální bolest, kongesce vedlejších nosních dutin*, rinorea, faryngeální erytém*, bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	Bolest břicha*, bolest horní poloviny břicha, průjem, nauzea
	časté	Flatulence, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	časté	Zvýšené hladiny aminotranferáz
	méně časté	Cholestatická hepatitida†
Poruchy kůže a podkožní tkáň	časté	Vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	Nepravidelná menstruace, dysmenorea, metroragie, útvar v prsu*
	méně časté	Menoragie, amenorea, polymenorea, zánět prsu*, gynekomastie*, porucha prsní bradavky*, bolest bradavky*, oligomenorea
Vyšetření	velmi časté	Bakterie ve sputu*
	časté	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi
	méně časté	Zvýšený krevní tlak

*Nežádoucí účinky a jejich frekvence pozorované u pacientů s monoterapií ivakaftorem v klinických studiích

† 1 pacient ze 738

‡ 2 pacienti ze 738

Údaje o bezpečnosti od 1 029 pacientů ve věku 12 let a starších, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, léčených lumakaftorem/ivakaftorem po dobu až dalších 96 týdnů v dlouhodobé pokračovací studii bezpečnosti a účinnosti (studii 3) byly podobné jako údaje v placebem kontrolovaných studiích trvajících 24 týdnů (viz bod 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatobiliární nežádoucí účinky

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 0,8 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 0,5 % u pacientů užívajících placebo, $> 5 \times \text{ULN}$ 2,0 %, resp. 1,9 % a $> 3 \times \text{ULN}$ 5,2 %, resp. 5,1 %. Incidence nežádoucích účinků spojených s aminotransferázami byla 5,1 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a 4,6 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U 7 pacientů, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem, se objevily závažné nežádoucí účinky spojené s játry se zvýšenými hladinami aminotransferáz, přičemž u 3 z nich byla současně zvýšená hladina celkového bilirubinu. Po ukončení podávání lumakaftoru/ivakaftoru se hodnoty funkčních jaterních testů u všech pacientů vrátily k hodnotám na začátku studie nebo se výrazně zlepšily (viz bod 4.4).

Ze 7 pacientů s preexistující cirhózou a/nebo portální hypertenzí, kteří užívali lumakaftor/ivakaftor v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, byly zhoršení funkce jater se zvýšenými hladinami ALT, AST a bilirubinu a jaterní encefalopatie pozorovány u jednoho pacienta. Příhoda se objevila do 5 dnů od zahájení podávání kombinace lumakaftor/ivakaftor a vymizela po ukončení jejího podávání (viz bod 4.4).

U pacientů s CF s preexistující cirhózou jater s portální hypertenzí, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy dekompenzace jater, včetně selhání jater vedoucího ke smrti (viz bod 4.4).

Respirační nežádoucí účinky

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence respiračních nežádoucích účinků (např. hrudního diskomfortu, dyspnoe, bronchospasmu a abnormálního dýchání) 26,3 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání se 17,0 % pacientů, kteří užívali placebo. Incidence těchto nežádoucích účinků byla častější u pacientů s nižší hodnotou FEV₁ před léčbou. Přibližně tři čtvrtiny příhod začaly v průběhu prvního týdne léčby a u většiny pacientů vymizely bez přerušení léčby. Většina nežádoucích účinků byla mírného až středně těžkého charakteru, nebyla závažná a nevedla k ukončení léčby (viz bod 4.4).

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3b (studie 5) u 46 pacientů ve věku 12 let a starších s pokročilým plicním onemocněním (ppFEV₁ < 40) [průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 29,1 (rozmezí: 18,3 až 42,0)] byla incidence respiračních nežádoucích účinků 65,2 %. V podskupině 28 pacientů, kterým byla podávána úplná úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru (2 tablety každých 12 hodin), byla incidence 71,4 % a u 18 pacientů, kterým byla podávána snížená úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru (1 tableta každých 12 hodin po dobu až 2 týdnů s následným zvýšením na úplnou dávku), byla incidence 55,6 %. Z pacientů, kterým byla podávána úplná úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru, došlo u jednoho pacienta k závažnému respiračnímu nežádoucímu účinku, u tří pacientů byla následně dávka snížena a u tří pacientů byla léčba ukončena. U pacientů, jejichž úvodní dávka byla poloviční, nebyly zaznamenány žádné závažné respirační nežádoucí účinky, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4).

Abnormality menstruace

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence kombinovaných abnormalit menstruace (amenorey, dysmenorey, menorigie, nepravidelné menstruace, metroragie, oligomenorey a polymenorey) 9,9 % u pacientek léčených lumakaftorem/ivakaftorem a 1,7 % u žen léčených placebem. Tyto menstruační příhody se objevovaly častěji v podskupině pacientek, které užívaly hormonální kontraceptiva (25,0 %) v porovnání s pacientkami, které hormonální kontraceptiva neužívaly (3,5 %), viz bod 4.5. Většina těchto účinků byla mírného nebo středně těžkého charakteru, nebyla závažná. U pacientek léčených lumakaftorem/ivakaftorem přibližně dvě třetiny těchto účinků vymizely a medián doby trvání byl 10 dnů.

Zvýšený krevní tlak

V průběhu studií 1 a 2 byly nežádoucí účinky spojené se zvýšeným krevním tlakem (např. hypertenze, zvýšený krevní tlak) hlášeny u 0,9 % (7/738) pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a u žádného z pacientů, kteří užívali placebo.

U pacientů, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem (průměrná hodnota systolického tlaku na začátku studie 114 mmHg a průměrná hodnota diastolického tlaku na začátku studie 69 mmHg), bylo maximální zvýšení průměrné hodnoty systolického, resp. diastolického krevního tlaku oproti počáteční hodnotě 3,1 mmHg, resp. 1,8 mmHg. U pacientů, kteří užívali placebo (průměrná hodnota systolického tlaku na začátku studie 114 mmHg a průměrná hodnota diastolického tlaku na začátku studie 69 mmHg) bylo maximální zvýšení průměrné hodnoty systolického, resp. diastolického krevního tlaku oproti počáteční hodnotě 0,9 mmHg, resp. 0,9 mmHg.

Podíl pacientů, u kterých byla alespoň dvakrát zaznamenána hodnota systolického krevního tlaku > 140 mmHg nebo hodnota diastolického krevního tlaku > 90 mmHg, byl 3,4 %, resp. 1,5 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s 1,6 % a 0,5 % u pacientů, kteří užívali placebo (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti byly vyhodnoceny u 60 pacientů ve věku od 2 do 5 let (studie 8), u 161 pacientů ve věku od 6 do 11 let (studie 6 a 7) a u 194 pacientů ve věku od 12 do 17 let s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* a kteří užívali lumakaftor/ivakaftor v klinických studiích. Pacienti ve věku 12 až 17 let byli zahrnuti do studií 1 a 2.

Bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů obecně odpovídá bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti z 96týdenní pokračovací prodloužené studie u 57 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, byly obecně v souladu s 24týdenní předchozí studií u pacientů ve věku od 2 do 5 let (studie 8) a s údaji o bezpečnosti u pacientů ve věku 6 až 11 let.

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti z 96týdenní pokračovací prodloužené studie u 239 pacientů ve věku 6 let a starších, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR* (studie 9), byly obecně v souladu s 24týdenními předchozími studiemi u pacientů ve věku od 6 do 11 let (studie 6 a studie 7).

Popis vybraných nežádoucích účinků u pacientů ve věku 6 až 11 let

Hepatobiliární nežádoucí účinky

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3 u 58 pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 6) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8 , > 5 a > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 %, a 19,3 %. U žádného z pacientů nebyla hladina bilirubinu > 2 x ULN. Dávkování lumakaftoru/ivakaftoru zůstalo zachováno nebo bylo po přerušení úspěšně obnoveno u všech pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz, kromě 1 pacienta, který ukončil léčbu trvale.

V průběhu 24týdenní placebem kontrolované klinické studie fáze 3 u 204 pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 7) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8 , > 5 a > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 %, a 12,6 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 2,0 %, 3,0 %, a 7,9 % u pacientů léčených placebem. U žádného z pacientů nebyla hladina bilirubinu > 2 x ULN. Dva pacienti ve skupině lumakaftoru/ivakaftoru a dva pacienti ve skupině s placebem trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz.

Respirační nežádoucí účinky

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3 (studie 6) u 58 pacientů ve věku 6 až 11 let (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 91,4) byla incidence respiračních nežádoucích účinků 6,9 % (4/58).

V průběhu 24týdenní placebem kontrolované klinické studie fáze 3 (studie 7) u pacientů ve věku 6 až 11 let (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 89,8) byla incidence respiračních nežádoucích účinků 18,4 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 12,9 % u pacientů užívajících placebo. V průběhu spirometrických vyšetření vyhodnocovaných po podání dávky byl pozorován pokles ppFEV₁ na začátku studie. U pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor byla absolutní změna hodnot v čase 4-6 hodin po dávce oproti hodnotám před podáním dávky 1. den -7,7 a 15. den -1,3. Pokles po podání dávky byl vyrovnán v 16. týdnu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Při předávkování lumakaftorem/ivakaftorem není k dispozici žádné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpůrných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

Nežádoucí účinky, které se v období podávání vyšší než terapeutické dávky objevily s incidencí ≥ 5 % v porovnání s obdobím podávání terapeutické dávky, byly bolest hlavy, generalizovaná vyrážka a zvýšené hladiny aminotransferáz.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX30

Mechanismus účinku

Protein CFTR je chloridový kanál přítomný na povrchu epitelových buněk mnoha orgánů. Mutace *F508del* ovlivňuje protein CFTR mnoha způsoby, zejména zapříčiněním defektu při tvorbě a přesunu proteinu v buňce, což snižuje množství proteinu CFTR na buněčném povrchu. Na povrch buňky se dostane pouze malé množství proteinu *F508del*-CFTR, které má nízkou pravděpodobnost otevření kanálu (defektní otevírání kanálu). Lumakaftor je korektor proteinu CFTR, který působí přímo na protein *F508del*-CFTR a zlepšuje jeho tvorbu a přesun v buňce, čímž dochází ke zvýšení množství funkčních proteinů CFTR na buněčném povrchu. Ivakaftor je potenciátor proteinu CFTR, který usnadňuje zvýšený transport chloridů potencováním pravděpodobnosti otevření kanálu proteinu CFTR na buněčném povrchu. Kombinovaným účinkem lumakaftoru a ivakaftoru je zvýšené množství a zvýšená funkčnost proteinu *F508del*-CFTR na buněčném povrchu, což vede ke zvýšenému transportu chloridových iontů. Přesné mechanismy, kterými lumakaftor zlepšuje tvorbu a přesun proteinu *F508del*-CFTR a ivakaftor potencuje protein *F508del*-CFTR, nejsou známy.

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridů v potu:

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 2 u pacientů s CF ve věku 18 let a starších byly hodnoceny změny množství chloridů v potu v odpovědi na podávání samotného lumakaftoru nebo lumakaftoru v kombinaci s ivakaftorem. V této studii 10 pacientů (homozygotních nosičů mutace *F508del-CFTR*) dokončilo léčbu samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin po dobu 28 dnů s následným přidáním ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin po dobu dalších 28 dnů, a léčbu placebem dokončilo 25 pacientů (homozygotních nebo heterozygotních nosičů mutace *F508del*). Léčebný rozdíl mezi samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná změna množství chloridů v potu od začátku studie do 28. dne, byl statisticky významný při hodnotě -8,2 mmol/l (95% interval spolehlivosti [*confidence interval*, CI]: -14; -2). Léčebný rozdíl mezi kombinací lumakaftoru v dávce 400 mg / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná změna množství chloridů v potu od začátku studie do 56. dne, byl statisticky významný při hodnotě -11 mmol/l (95% CI: -18; -4).

Ve studii 7 (viz Klinická účinnost a bezpečnost) u pacientů ve věku 6 až 11 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, byl léčebný rozdíl (průměr získaný metodou nejmenších čtverců) v hladinách chloridů v potu pro průměrnou absolutní změnu ve 24. týdnů v porovnání s placebem -24,9 mmol/l (nominální $p < 0,0001$). Léčebný rozdíl (průměr získaný metodou nejmenších čtverců) v hladinách chloridů v potu pro průměrnou absolutní změnu v 15. dni a ve 4. týdnů v porovnání s placebem byl -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; nominální $p < 0,0001$).

Změny ve FEV₁:

V této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2 u pacientů s CF ve věku 18 let a starších byly také hodnoceny změny v ppFEV₁ v odpovědi na lumakaftor samotný nebo v kombinaci s ivakaftorem. Léčebný rozdíl mezi samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná absolutní změna ppFEV₁, byl -4,6 procentních bodů (95% CI: -9,6; 0,4) od počátku do 28. dne, 4,2 procentních bodů (95% CI: -1,3; 9,7) od počátku do 56. dne, a 7,7 procentních bodů (95% CI: 2,6; 12,8; statisticky významný) od 28. do 56. dne (po přidání ivakaftoru k monoterapii lumakaftorem).

Snížení tepové frekvence:

V průběhu placebem kontrolovaných studií fáze 3 trvajících 24 týdnů bylo maximální snížení tepové frekvence o 6 tepů za minutu oproti počáteční hodnotě pozorováno 1. a 15. den přibližně za 4 až

6 hodin po užití dávky. Po 15. dnu nebyla v těchto studiích tepová frekvence v období po užití dávky sledována. Od 4. týdne se u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem pohybovala změna průměrné tepové frekvence před podáním dávky v rozmezí od 1 do 2 tepů za minutu pod počáteční hodnotou. V průběhu léčby byl procentní podíl pacientů s hodnotami tepové frekvence < 50 tepů za minutu 11 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání se 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

Srdeční elektrofyzilogie

V podrobné QT klinické studii hodnotící lumakaftor 600 mg jednou denně / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin a lumakaftor 1 000 mg jednou denně / ivakaftor 450 mg každých 12 hodin nenastaly významné změny QTc intervalu ani krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u pacientů s CF ve věku 12 let a více, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Účinnost kombinace lumakaftor/ivakaftor byla u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích s 1 108 klinicky stabilními pacienty s CF, z nichž 737 pacientů bylo randomizováno k podávání lumakaftoru/ivakaftoru. Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1:1:1 k užívání lumakaftoru v dávce 600 mg jednou denně / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin, lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin, nebo placebo. Pacienti užívali hodnocený lék s jídlem s obsahem tuku po dobu 24 týdnů. Kromě něj užívali svou předepsanou léčbu CF (např. bronchodilatancia, inhalační antibiotika, dornasu alfa a hypertonický roztok chloridu sodného). Pacienti z těchto studií byli vhodní k pokračování v prodloužené zaslepené studii.

Ve studii 1 bylo hodnoceno 549 pacientů s CF ve věku 12 let a starších (průměrný věk 25,1 roku) s hodnotou ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 60,7 [rozmezí: 31,1 až 94,0]). Ve studii 2 bylo hodnoceno 559 pacientů ve věku 12 let a starších (průměrný věk 25,0 let) s hodnotou ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 60,5 [rozmezí: 31,3 až 99,8]). Pacienti, kteří měli v anamnéze kolonizaci mikroorganismy, např. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus*, nebo u kterých byly zaznamenány 3 nebo více abnormálních výsledků funkčních jaterních testů (ALT, AST, AP, GGT \geq 3násobek ULN nebo hladina celkového bilirubinu \geq 2násobek ULN), byli vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnů oproti počáteční hodnotě. Další parametry účinnosti zahrnovaly relativní změnu hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě, absolutní změnu indexu tělesné hmotnosti (*body mass index*, BMI) oproti počáteční hodnotě, absolutní změnu v respirační doméně revidovaného dotazníku pro cystickou fibrózu (*cystic fibrosis questionnaire – revised*, CFQ-R) oproti počáteční hodnotě, podíl pacientů, kteří ve 24. týdnů dosáhli relativní změny hodnoty ppFEV₁ oproti výchozí hodnotě \geq 5 %, a počet případů plicní exacerbace (zahrnující případy vyžadující hospitalizaci nebo intravenózní antibiotickou terapii) do 24. týdne.

V obou studiích vedla léčba lumakaftorem/ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení hodnoty ppFEV₁ (tabulka 5). Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo na začátku (15. den) rychlé a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Patnáctý den byl v souhrnných studiích 1 a 2 léčebný rozdíl průměrné absolutní změny (95% CI) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě mezi lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin a placebem 2,51 procentního bodu ($p < 0,0001$). Zlepšení hodnoty ppFEV₁ byla pozorována bez ohledu na věk, závažnost onemocnění, pohlaví a geografickou oblast. Do studií fáze 3 s lumakaftorem/ivakaftorem bylo zahrnuto 81 pacientů s počáteční hodnotou ppFEV₁ < 40. Léčebný rozdíl v této podskupině byl srovnatelný s léčebným rozdílem u pacientů s hodnotou ppFEV₁ \geq 40. Ve 24. týdnů byl v souhrnných studiích 1 a 2 léčebný rozdíl průměrné absolutní změny (95% CI) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě mezi lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin

a placebem 3,39 procentního bodu ($p = 0,0382$) u pacientů s hodnotou $ppFEV_1 < 40$
a 2,47 procentního bodu ($p < 0,0001$) u pacientů s hodnotou $ppFEV_1 \geq 40$.

Tabulka 5: Shrnutí primárních a klíčových sekundárních výsledků ve studii 1 a studii 2*

		Studie 1		Studie 2		Souhrnný výsledek (studie 1 a studie 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 369)
Absolutní změna hodnoty $ppFEV_1$ ve 24. týdnu (procentní body)	Léčebný rozdíl	–	2,41 ($p = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($p = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($p < 0,0001$)
	Změna v rámci skupiny	-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 ($p < 0,0001$)
Relativní změna hodnoty $ppFEV_1$ ve 24. týdnu (%)	Léčebný rozdíl	–	4,15 ($p = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($p = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($p < 0,0001$)
	Změna v rámci skupiny	-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 ($p < 0,0001$)
Absolutní změna BMI ve 24. týdnu (kg/m²)	Léčebný rozdíl	–	0,13 ($p = 0,1938$)	–	0,36 ($p < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($p = 0,0004$)
	Změna v rámci skupiny	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 ($p < 0,0001$)
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R ve 24. týdnu (body)	Léčebný rozdíl	–	1,5 ($p = 0,3569$)	–	2,9 ($p = 0,0736$)	–	2,2 ($p = 0,0512$)
	Změna v rámci skupiny	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 ($p < 0,0001$)
Podíl pacientů s relativní změnou hodnoty $ppFEV_1$ ve 24. týdnu o ≥ 5 %	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Poměr šancí	–	1,43 ($p = 0,1208$)	–	1,90 ($p = 0,0032$)	–	1,66 ($p = 0,0013$)
Počet případů plicní exacerbace do 24. týdne	Počet příhod (poměrný výskyt za 48 týdnů)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Poměr četnosti	–	0,66 ($p = 0,0169$)	–	0,57 ($p = 0,0002$)	–	0,61 ($p < 0,0001$)

*V každé studii byl proveden hierarchický postup testování primárních a sekundárních cílových parametrů v každé aktivně léčené skupině oproti placebu; pro statistickou významnost byla v každém kroku vyžadována hodnota $p \leq 0,0250$; tato hladina významnosti musela být dosažena také ve všech předcházejících testech.

[†]Indikuje statistickou významnost potvrzenou v hierarchickém postupu testování.

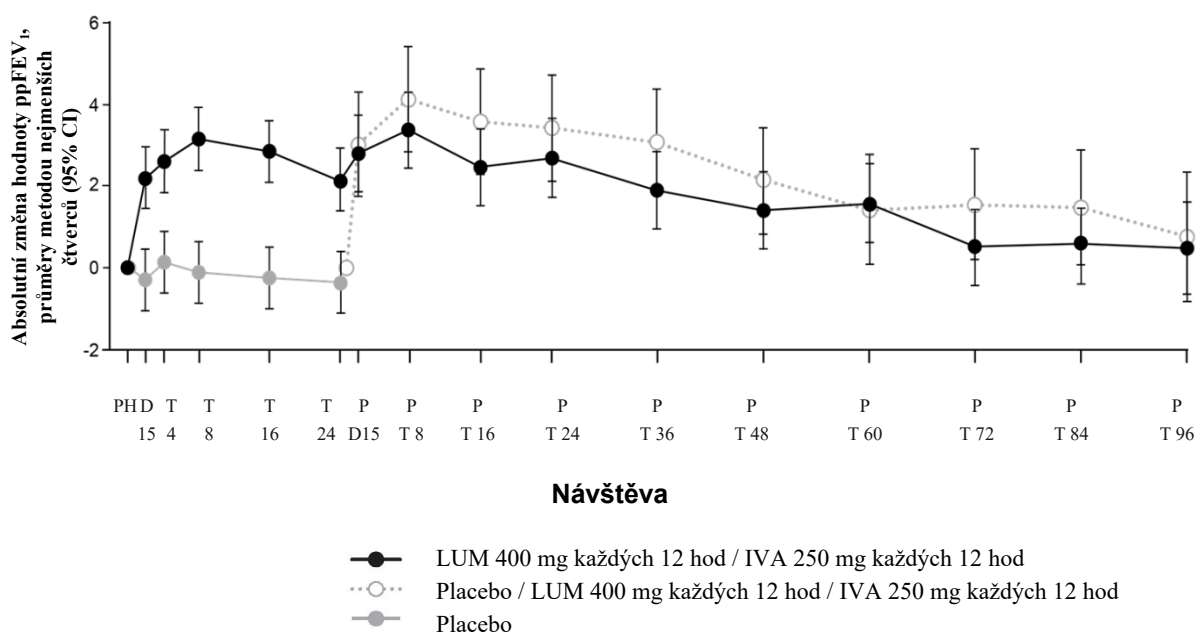
Ve 24. týdnu byl podíl pacientů, u kterých nedošlo k plicní exacerbaci, významně vyšší ve skupině léčené lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s placebem. V souhrnné analýze bylo relativní riziko exacerbace do 24. týdne u subjektů léčených lumakaftorem/ivakaftorem (lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin; $n = 369$) 0,61 ($p < 0,0001$), což představuje snížení o 39 % oproti placebu. Poměrný výskyt příhod za rok, anualizovaný na 48 týdnů, byl 0,70 ve skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 1,14 ve skupině s placebem. Léčba lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s placebem významně snížila riziko exacerbace vyžadující hospitalizaci o 61 % (poměr četnosti = 0,39; $p < 0,0001$; poměrný výskyt příhod za 48 týdnů 0,17 ve skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 0,45 ve skupině s placebem) a snížila počet případů exacerbace vyžadujících léčbu intravenózními antibiotiky o 56 % (poměr četnosti = 0,44; $p < 0,0001$; poměrný výskyt příhod za 48 týdnů 0,25 ve skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 0,58 ve skupině s placebem). Tyto výsledky nejsou považovány za statisticky významné v rámci hierarchie testování v jednotlivých studiích.

Dlouhodobá pokračovací studie bezpečnosti a účinnosti

Studie 3 byla multicentrická, pokračovací, prodloužená studie fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů s CF, do které byli zařazeni pacienti ve věku 12 let a starší ze studie 1 a studie 2. Tato prodloužená studie byla zaměřena na hodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby lumakaftorem/ivakaftorem. Z 1 108 pacientů, kteří dostávali jakoukoli léčbu ve studii 1 nebo studii 2, bylo 1 029 (93 %) pacientů ve studii 3 až po dalších 96 týdnů (tj. až po celkem 120 týdnů) aktivně léčeno (lumakaftorem v dávce 600 mg jednou denně / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin nebo lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin). Primární analýza účinnosti této prodloužené studie zahrnovala údaje až po 72. týden studie 3 s analýzou senzitivity, která zahrnovala údaje až po 96. týden studie 3.

Pacienti léčení ve studii 1 nebo ve studii 2 lumakaftorem/ivakaftorem vykazovali oproti počáteční hodnotě účinek, který se udržel po dobu dalších 96 týdnů během studie 3. U pacientů, kteří byli převedeni z podávání placebo na aktivní léčbu, byly pozorovány obdobné změny jako u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem ve studii 1 nebo 2 (viz tabulka 5). Výsledky studie 3 jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulce 6.

Obrázek 1: Absolutní změna předpokládané hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech oproti počáteční hodnotě při každé návštěvě†



† Ze studií 1, 2 a 3

Zkratky: LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor; PH = počáteční hodnota; D = den; T = týden; P = prodloužení. CI = interval spolehlivosti; ppFEV₁ = hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu v procentech předpokládané hodnoty

Tabulka 6: Dlouhodobý účinek lumakaftoru/ivakaftoru ve studii 3*

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem 400 mg každých 12 hod / ivakaftorem 250 mg každých 12 hod (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg každých 12 hod / ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n = 369)†		
	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P
Počáteční hodnota ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutní změna hodnoty ppFEV ₁ od počáteční hodnoty (procentní body)						
Prodloužení 72. týden		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Prodloužení 96. týden		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativní změna hodnoty ppFEV ₁ od počáteční hodnoty (%)						
Prodloužení 72. týden		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Prodloužení 96. týden		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Počáteční hodnota BMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolutní změna BMI od počáteční hodnoty (kg/m ²)						
Prodloužení 72. týden		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Prodloužení 96. týden		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Počáteční hodnota skóre v respirační doméně CFQ-R (body)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R (body)						
Prodloužení 72. týden		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Prodloužení 96. týden		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem 400 mg každých 12 hod / ivakaftorem 250 mg každých 12 hod (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg každých 12 hod / ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n = 369)†		
	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P
Počet případů plicní exacerbace (příhody) ** † ***						
Počet příhod na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Počet příhod vyžadujících hospitalizaci na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Počet příhod vyžadujících intravenózní antibiotickou terapii na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Celkem 82 % (421 z 516 vhodných pacientů) dokončilo 72 týdnů této studie; 42 % dokončilo 96 týdnů. U většiny pacientů došlo k přerušení účasti z jiného důvodu než je bezpečnost.

** U pacientů převedených ze studie 1 a studie 2 (skupina užívající placebo převedena na lumakaftor/ivakaftor) byla celková expozice až 96 týdnů. Podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin této skupině pacientů je v souladu s doporučeným dávkováním.

*** Poměrný výskyt příhod na pacientorok byl anualizován na 48 týdnů.

† U pacientů převedených po studii 1 a studii 2 (skupina léčená lumakaftorem/ivakaftorem opět léčená lumakaftorem/ivakaftorem) byla celková expozice až 120 týdnů. Podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin této skupině pacientů je v souladu s doporučeným dávkováním.

‡ Počáteční hodnotou u pacientů převedených ze skupiny užívající placebo na léčbu lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin byla počáteční hodnota studie 3. Počáteční hodnotou u pacientů léčených lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin byla počáteční hodnota studie 1 a studie 2.

Studie u pacientů s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Studie 4 byla multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 2 se 125 pacienty s CF ve věku 18 let a staršími, u kterých byly zjištěny hodnoty ppFEV₁ 40-90 včetně, a kteří jsou nosiči mutace *F508del* na jedné alele a současně jsou na druhé alele nosiči mutace, o níž se předpokládá, že vede k nedostatečné tvorbě proteinu CFTR, nebo k CFTR, který *in vitro* neodpovídá na ivakaftor.

Pacienti byli léčeni buď lumakaftorem/ivakaftorem (n = 62), nebo placebem (n = 63) souběžně s jejich předepsanou léčbou CF. Primárním cílovým parametrem bylo zlepšení funkce plic, stanovené jako průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ 56. den v porovnání s počáteční hodnotou. Léčba lumakaftorem/ivakaftorem nevedla u pacientů s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, k významnému zlepšení hodnoty ppFEV₁ v porovnání s placebem (léčebný rozdíl 0,60 [p = 0,5978]) ani k významnému zlepšení BMI nebo tělesné hmotnosti (viz bod 4.4).

Studie u pacientů s CF ve věku 6 až 11 let, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Studie 7 byla placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3, trvající 24 týdnů, s 204 pacienty s CF ve věku 6 až 11 let (průměrný věk 8,8 let). Studie 7 hodnotila pacienty s očišťovacím indexem plic (*lung clearance index*, LCI_{2,5}) ≥ 7,5 při úvodní screeningové návštěvě (průměrný LCI_{2,5} 10,28 na počátku [rozmezí: 6,55 až 16,38]) a ppFEV₁ ≥ 70 při screeningu (průměrná ppFEV₁ 89,8 na počátku [rozmezí: 48,6 až 119,6]). Pacienti k předepsané CF terapii dostávali buď lumakaftor 200 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin (n = 103) nebo placebo (n = 101). Pacienti, kteří měli 2 nebo více abnormálních výsledků funkčních jaterních testů (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3násobek ULN), nebo ALT nebo AST > 5násobek ULN, nebo celkový bilirubin > 2násobek ULN byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla absolutní změna $LCI_{2,5}$ od počáteční hodnoty do 24. týdne. Klíčové sekundární parametry zahrnovaly průměrnou absolutní změnu hladiny chloridů v potu v 15. dni, 4. týdnu a 24. týdnu (viz Farmakodynamické účinky), absolutní změnu BMI ve 24. týdnu a absolutní změnu respirační domény CFQ-R od počátku do 24. týdne. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 7:

Tabulka 7: Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků ze studie 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 103)
Primární cílový parametr			
Absolutní změna očist'ovacího indexu plic ($LCI_{2,5}$) od počátku do 24. týdne	Léčebný rozdíl	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Změna v rámci skupiny	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Klíčové sekundární cílové parametry*			
Absolutní změna BMI ve 24. týdnu (kg/m^2)	Léčebný rozdíl	–	0,11 (p = 0,2522)
	Změna v rámci skupiny	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R do 24. týdne (body)	Léčebný rozdíl	–	2,5 (p = 0,0628)
	Změna v rámci skupiny	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Studie zahrnovala klíčové sekundární a ostatní sekundární parametry

Předpokládaná procentuální hodnota FEV_1 byla také vyhodnocena jako klinicky významný další sekundární cílový parametr. U pacientů, kteří dostávali lumakaftor/ivakaftor, byl léčebný rozdíl absolutní změny $ppFEV_1$ od počáteční hodnoty do 24. týdne 2,4 (p = 0,0182).

Pacienti s CF ve věku 6 let a starší ze studie 6 a studie 7 byli zařazeni do multicentrické, pokračovací prodloužené studie fáze 3 (studie 9). Tato prodloužená studie byla navržena k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby lumakaftorem/ivakaftorem. Z 262 pacientů, kterým byla podávána jakákoli léčba ve studii 6 nebo 7, byla 239 (91 %) pacientům podána aktivní léčba (pacientům ve věku 6 až < 12 let byl podáván lumakaftor v dávce 200 mg každých 12 hodin / ivakaftor v dávce 250 mg každých 12 hodin; pacientům \geq 12 let byl podáván lumakaftor v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftor v dávce 250 mg každých 12 hodin) v prodloužené studii trvající až dalších 96 týdnů (tj. celkem až 120 týdnů) (viz bod 4.8). Výsledky sekundární účinnosti a poměrný výskyt příhod plicních exacerbací na pacientorok jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Dlouhodobý účinek lumakaftoru/ivakaftoru ve studii 9

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem/ivakaftorem (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)		Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)
	n = 101	n = 128		
Počáteční hodnota LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolutní změna LCI_{2,5} oproti počáteční hodnotě				
Prodoužení 96. týden		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Počáteční hodnota BMI (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolutní změna BMI oproti počáteční hodnotě (kg/m²)				
Prodoužení 96. týden		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Počáteční hodnota skóre v respirační doméně CFQ-R‡ (body)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R (body)				
Prodoužení 96. týden		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Počet případů plicní exacerbace (příhody) (studie 7 FAS a ROS)†				
Počet příhod na pacientorok (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Subjekty léčené placebem ve studii 7 (n = 96) a převedené na aktivní léčbu LUM/IVA v prodoužené studii (P-L/I). Subjekty léčené LUM/IVA v jedné z předchozích studií [studie 6 (n = 49) nebo studie 7 (n = 94)], které pokračovaly aktivní léčbou LUM/IVA v prodoužení (L/I-L/I).

‡Počáteční hodnota pro obě skupiny (P-L/I a L/I-L/I) byla počáteční hodnota ze studie 6 a studie 7 (předchozí studie) a odpovídající n odkazuje na sadu pro analýzu v předchozí studii.

**Podstudie LCI zahrnovala 117 subjektů ve skupině L/I-L/I a 96 subjektů ve skupině P-L/I.

†FAS (*full analysis set*) = kompletní sada pro analýzu (n = 103) zahrnuje subjekty, kterým byl podáván L/I ve studii 7 a ve studii 9, hodnoceno během kumulativního období studie pro L/I; ROS (*rollover set*) = pokračovací sada (n=96) zahrnovala subjekty, kterým bylo podáváno placebo ve studii 7 a L/I ve studii 9, hodnoceno během současného období studie ve studii 9.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Orkambi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice (AUC) lumakaftoru je přibližně 2násobně větší u zdravých dospělých dobrovolníků v porovnání s expozicí u pacientů s CF. Expozice ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků

a pacientů s CF podobná. Po podávání dvakrát denně bylo ustálených plazmatických koncentrací lumakaftoru a ivakaftoru u zdravých subjektů obvykle dosaženo přibližně po 7 dnech léčby, s poměrem akumulace přibližně 1,9 ve prospěch lumakaftoru. Expozice ivakaftoru v ustáleném stavu je nižší než expozice v ustáleném stavu 1. den kvůli indukčnímu účinku lumakaftoru na CYP3A (viz bod 4.5).

Po perorálním podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin po jídle byly průměry v ustáleném stavu (\pm směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) pro AUC_{0-12h} 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$ a pro C_{max} 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ u lumakaftoru a pro AUC_{0-12h} 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$ a pro C_{max} 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ u ivakaftoru. Po perorálním podávání samotného ivakaftoru v dávce 150 mg každých 12 hodin po jídle byly průměry v ustáleném stavu (\pm SD) pro AUC_{0-12h} 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$ a pro C_{max} 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Absorpce

Po opakovaných perorálních dávkách lumakaftoru se expozice lumakaftoru obvykle zvýšila úměrně dávce v rozmezí od 50 mg do 1 000 mg každých 24 hodin. Expozice lumakaftoru se zvýšila přibližně 2,0násobně při podání s jídlem s obsahem tuku v porovnání s podáním nalačno. Medián (rozmezí) t_{max} lumakaftoru po jídle je přibližně 4,0 hodiny (2,0; 9,0).

Po opakovaném perorálním podání ivakaftoru v kombinaci s lumakaftorem se expozice ivakaftoru obvykle zvýšila při dávkách od 150 mg každých 12 hodin do 250 mg každých 12 hodin. Expozice ivakaftoru se při podání zdravým dobrovolníkům v kombinaci s lumakaftorem zvýšila přibližně 3násobně při podání s jídlem s obsahem tuku. Proto se má kombinace lumakaftor/ivakaftor podávat s jídlem s obsahem tuku. Medián (rozmezí) t_{max} ivakaftoru po jídle je přibližně 4,0 hodiny (2,0; 6,0).

Distribuce

Lumakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Po perorálním podání dávky 400 mg každých 12 hodin pacientům s CF po jídle byly vypočtené typické zdánlivé distribuční objemy v centrálním a periferním kompartmentu ([variační koeficient jako procentuální hodnota (CV)] 23,5 l (48,7 %), resp. 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na alfa-1-kyselý glykoprotein a albumin. Po perorálním podání ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin v kombinaci s lumakaftorem byly vypočtené typické zdánlivé distribuční objemy v centrálním a periferním kompartmentu (CV) 95,0 l (53,9 %), resp. 201 l (26,6 %).

In vitro studie naznačují, že lumakaftor je substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Biotransformace

Lumakaftor u lidí nepodléhá rozsáhlému metabolismu, většina lumakaftoru se vylučuje v nezměněné formě stolicí. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují, že lumakaftor se metabolizuje především oxidací a glukuronidací.

Ivakaftor u lidí podléhá rozsáhlému metabolismu. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují, že ivakaftor se metabolizuje především prostřednictvím CYP3A. Dvěma hlavními metabolity ivakaftoru u lidí jsou metabolity M1 a M6. Účinnost metabolitu M1 odpovídá přibližně jedné šestině účinnosti ivakaftoru a tento metabolit je považován za farmakologicky aktivní. Účinnost metabolitu M6 odpovídá méně než jedné padesátině účinnosti ivakaftoru a tento metabolit není považován za farmakologicky aktivní.

Eliminace

Po perorálním podání lumakaftoru se většina lumakaftoru (51 %) vylučuje v nezměněné formě stolicí. Byla zaznamenána nepatrná exkrece lumakaftoru v nezměněné formě močí. Zdánlivý terminální

poločas je přibližně 26 hodin. Vypočtená typická zdánlivá clearance (CL/F [CV]) lumakaftoru je u pacientů s CF 2,38 l/hod (29,4 %).

Po perorálním podání samotného ivakaftoru se většina ivakaftoru (87,8 %) eliminuje po metabolické konverzi stolicí. Byla zaznamenána nepatrná exkrece ivakaftoru v nezměněné formě močí. U zdravých subjektů je poločas ivakaftoru při podání s lumakaftorem přibližně 9 hodin. Vypočtená typická CL/F (CV) ivakaftoru při podání v kombinaci s lumakaftorem je u pacientů s CF 25,1 l/hod (40,5 %).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Po opakovaném podávání dávek lumakaftoru/ivakaftoru po dobu 10 dnů byly u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídou B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) zjištěny vyšší expozice (AUC_{0-12h} přibližně o 50 % a C_{max} přibližně o 30 %) v porovnání se zdravými subjekty se stejnými demografickými údaji. Vliv lehké poruchy funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh, skóre 5 až 6) na farmakokinetiku lumakaftoru podávaného v kombinaci s ivakaftorem nebyl studován, ale lze očekávat, že zvýšení expozice bude menší než 50 %.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh, skóre 10 až 15) nebyly studie provedeny, ale lze očekávat, že expozice bude vyšší než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Studie farmakokinetiky s lumakaftorem/ivakaftorem nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin provedeny. Ve studiích farmakokinetiky se samotným lumakaftorem byla u lidí zjištěna minimální eliminace lumakaftoru a jeho metabolitů močí (pouze 8,6 % celkové radioaktivity bylo zjištěno v moči, přičemž 0,18 % v nezměněné formě). Ve studii farmakokinetiky se samotným ivakaftorem byla u lidí zjištěna minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (pouze 6,6 % celkové radioaktivity bylo zjištěno v moči). Populační farmakokinetická analýza clearance vs. clearance kreatininu neukazuje žádný trend pro subjekty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů ve věku od 65 let nebyly hodnoceny.

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku lumakaftoru byl hodnocen za použití populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií s lumakaftorem podávaným v kombinaci s ivakaftorem. Výsledky naznačují, že mezi muži a ženami neexistuje ve farmakokinetických parametrech lumakaftoru nebo ivakaftoru klinicky relevantní rozdíl. Není nutná žádná úprava dávky vzhledem k pohlaví.

Pediatrická populace

Expozice u dospělých a pediatrické populace jsou podobné v závislosti na populačních farmakokinetických analýzách, jak je uvedeno v tabulce 9:

Tabulka 9: Průměrná (SD) expozice lumakaftoru a ivakaftoru dle věkových skupin

Věková skupina	Dávka	Průměrná AUC _{ss} lumakaftoru (SD) (µg/ml*hod)	Průměrná AUC _{ss} ivakaftoru (SD) (µg/ml*hod)
Pacienti ve věku 6 až 11 let	lumakaftor 200 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti ve věku 12 až méně než 18 let	lumakaftor 400 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lumakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Zvláštní studie hodnotící fototoxický potenciál lumakaftoru nebyly provedeny; hodnocení dostupných neklinických a klinických údajů však nenaznačují žádnou fototoxickou zátěž.

Ivakaftor

Účinky ve studiích s opakovaným podáváním byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících (> 25násobně u myši, > 45násobně u potkanů a > 35násobně u psů) maximální expozici ivakaftoru, podávaného ve formě přípravku Orkambi, u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Bezpečnostní farmakologie

Ivakaftor vykazoval na koncentraci závislý inhibiční účinek na koncové náboje lidského proteinu hERG (*human ether-à-go-go related gene*) při IC₁₅ 5,5 µM, v porovnání s C_{max} (1,5 µM) ivakaftoru při terapeutické dávce lumakaftoru/ivakaftoru. V telemetrické studii u psů při jednorázových dávkách až 60 mg/kg ani ve vyšetřeních EKG ze studií s opakovaným podáváním trvajících až 1 rok při dávkové hladině 60 mg/kg/den u psů (C_{max} po 365 dnech = 36,2 až 47,6 µM) však nebylo pozorováno žádné prodloužení intervalu QT indukované ivakaftorem. Při jednorázových perorálních dávkách až 60 mg/kg u psů ivakaftor vyvolal na dávce závislé, avšak přechodné zvýšení parametrů krevního tlaku (viz bod 5.1).

Těhotenství a fertilita

Ivakaftor nebyl teratogenní při perorálním podávání březím samicím potkana a králíka v průběhu organogenetického stadia fetálního vývoje v dávkách přibližně 7násobně (expozice ivakaftoru a metabolitů), resp. 46násobně převyšujících expozici ivakaftoru u člověka při terapeutické dávce lumakaftoru/ivakaftoru. Při dávkách toxických pro matku u potkanů způsobil ivakaftor snížení tělesné hmotnosti plodů; zvýšení incidence odchylek ve formě krčních žeber, hypoplastických žeber a volných žeber; a sternální abnormality zahrnující fúze. Významnost těchto zjištění pro člověka není známa.

Ivakaftor zhoršil u samců a samic potkana parametry fertility a reprodukční výkonnosti při dávkách 200 mg/kg/den (což představuje přibližně 11násobek, resp. 7násobek expozice dosažené při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho metabolitů extrapolovaných z expozic dosažených 90. den při dávce 150 mg/kg/den ve studii toxicity po opakovaném podání trvajícím 6 měsíců a z expozic 17. den gestace v pilotní studii embryofetálního vývoje, provedených u těchto druhů), při podávání samicím před zabřeznutím a v průběhu časně březosti. Při dávkách ≤ 100 mg/kg/den (což představuje přibližně 8násobek, resp. 5násobek expozice dosažené při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho metabolitů

extrapolovaných z expozic dosažených 90. den při dávce 100 mg/kg/den ve studii toxicity po opakovaném podání trvající 6 měsíců a z expozic 17. den gestace ve studii embryofetálního vývoje, provedených u těchto druhů) nebyly pozorovány žádné účinky na parametry samčí a samičí fertility a reprodukční výkonnosti. Byl pozorován přechod ivakaftoru přes placentu u březích samic potkana a králíka.

Perinatální a postnatální vývoj

Ivakaftor nezpůsobil vývojové vady u potomků březích samic potkana, kterým byly perorálně podávány dávky 100 mg/kg/den od březosti do porodu a odstavu (což představuje expozice odpovídající přibližně 4násobku expozic dosažených při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho metabolitů). Dávky převyšující 100 mg/kg/den měly za následek parametry přežití a laktace na úrovni 92 %, respektive 98 % kontrolních hodnot, stejně jako snížení tělesné hmotnosti mláďat.

Juvenilní zvířata

Nález katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byly podávány dávky ivakaftoru 0,32násobně převyšující maximální doporučenou dávku pro člověka, vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při souběžném podávání s lumakaftorem ve formě přípravku Orkambi. Případy katarakty nebyly pozorovány u plodů samic potkana, které byly léčeny v průběhu stadia organogeneze fetálního vývoje, u mláďat potkana vystavených působení do určité míry sáním mléka před odstavením, ani ve studiích toxicity po opakovaném podání ivakaftoru. Potenciální relevance těchto zjištění pro člověka není známa.

Lumakaftor a ivakaftor

Studie toxicity po opakovaném podávání zahrnující souběžné podávání lumakaftoru a ivakaftoru neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka z hlediska potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokryсталická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Acetát-sukcinát hypromelosy
Povidon (K 30)
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (3350)
Mastek
Karmín (E 120)
Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Potiskový inkoust

Šelak
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

3 roky

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z polychlorotrifluoroethylenu (PCTFE) / polyvinylchloridu (PVC) s hliníkovou krycí fólií vyztuženou papírem.

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Balení obsahující 112 (4 balení po 28) potahovaných tablet.

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

Balení obsahující 28 potahovaných tablet.

Vícečetné balení obsahující 112 (4 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje lumacaftorum 150 mg a ivacaftorum 188 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule

Bílé až téměř bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Orkambi granule je indikován k léčbě cystické fibrózy (CF) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu pro transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Orkambi smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp pacienta neznámý, má být přítomnost mutace *F508del* na obou alelách genu *CFTR* potvrzena přesnou a validovanou metodou genotypování.

Dávkování

Tabulka 1: Doporučená dávka u pacientů ve věku 2 let a starších

Věk	Dávka přípravku Orkambi	Celková denní dávka
2 až 5 let a s tělesnou hmotností menší než 14 kg	Jeden sáček s obsahem 100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru každých 12 hodin	lumakaftor 200 mg / ivakaftor 250 mg
2 až 5 let a s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší	Jeden sáček s obsahem 150 mg lumakaftoru / 188 mg ivakaftoru každých 12 hodin	lumakaftor 300 mg / ivakaftor 376 mg
6 let a více	Viz Souhrn údajů o přípravku Orkambi tablety.	

Pacienti mohou zahájit léčbu v kterémkoli dni v týdnu.

Tento léčivý přípravek se má užívat s jídlem obsahujícím tuk. Jídlo nebo svačina obsahující tuk se má sníst bezprostředně před užitím dávky nebo ihned po jejím užití. (viz bod 5.2).

Vynechaná dávka

Pokud od doby, kdy pacient dávku obvykle užívá, uplynulo méně než 6 hodin, má pacient plánovanou dávku užít s jídlem obsahujícím tuk. Pokud uplynulo více než 6 hodin, má pacient počkat a užít až následující plánovanou dávku. Dávka se nemá zdvojnásobovat, aby se nahradila vynechaná dávka.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Pokud se u pacientů, kteří užívají přípravek Orkambi, zahájí podávání inhibitorů CYP3A, není nutná žádná úprava dávky. Pokud se však zahajuje léčba u pacientů, kteří užívají silné inhibitory CYP3A, snižte na dobu prvního týdne léčby dávku na jeden sáček (100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 2 až 5 let s tělesnou hmotností menší než 14 kg a 150 mg lumakaftoru / 188 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 2 až 5 let s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší) každý druhý den, aby byl zohledněn indukční účinek lumakaftoru v ustáleném stavu. Po uplynutí této doby se má pokračovat doporučenou denní dávkou.

Pokud se při užívání silných inhibitorů CYP3A léčba přeruší na dobu delší než jeden týden a opět se zahájí, snižte na dobu prvního týdne znovuzahájené léčby dávku přípravku Orkambi na jeden sáček (100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 2 až 5 let s tělesnou hmotností menší než 14 kg a 150 mg lumakaftoru / 188 mg ivakaftoru pro pacienty ve věku 2 až 5 let s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší) každý druhý den. Po uplynutí této doby se má pokračovat doporučenou denní dávkou (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší nebo rovná 30 ml/min) nebo u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) se doporučuje snížit dávku.

S použitím tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) nejsou žádné zkušenosti, ale očekává se, že expozice bude vyšší než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Proto se má přípravek Orkambi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater používat po zvážení rizik a přínosů léčby s opatrností, ve snížené dávce (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravy dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater naleznete v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávek pro pacienty s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater	Úprava dávky	Celková denní dávka
Lehká porucha funkce jater (třída A podle Childa a Pughy)	Žádná úprava dávky	<u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností < 14 kg</u> 200 mg lumakaftoru + 250 mg ivakaftoru <u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností ≥ 14 kg</u> 300 mg lumakaftoru + 376 mg ivakaftoru
Středně těžká porucha funkce jater (třída B podle Childa a Pughy)	1 sáček každé ráno a 1 sáček každý druhý den večer	<u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností < 14 kg</u> den 1: 200 mg lumakaftoru + 250 mg ivakaftoru den 2: 100 mg lumakaftoru + 125 mg ivakaftoru <u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností ≥ 14 kg</u> den 1: 300 mg lumakaftoru + 376 mg ivakaftoru den 2: 150 mg lumakaftoru + 188 mg ivakaftoru
Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa a Pughy)	1 sáček denně nebo méně často	<u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností < 14 kg</u> 100 mg lumakaftoru + 125 mg ivakaftoru <u>Pro pacienty ve věku 2 až 5 let s hmotností ≥ 14 kg</u> 150 mg lumakaftoru + 188 mg ivakaftoru

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Orkambi u dětí ve věku do 2 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému podání.

Celý obsah jednoho sáčku s granulemi se má smíchat s jednou čajovou lžičkou (5 ml) měkké stravy nebo tekutiny přiměřené věku a celá směs má být zkonsumována. Příkladem měkké stravy je ovocné pyré, ochucený jogurt a mléko nebo džus. Jídlo nebo tekutina mají mít pokojovou teplotu nebo teplotu nižší. Bylo prokázáno, že rozmíchaný přípravek je stabilní jednu hodinu a během této doby se má zkonsumovat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*

Kombinace lumakaftor/ivakaftor není účinná u pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace *F508del* na jedné alele a současně jsou na druhé alele nosiči mutace, o níž se předpokládá, že vede k nedostatečné tvorbě proteinu CFTR, nebo *in vitro* neodpovídá na ivakaftor (viz bod 5.1).

Pacienti s CF, kteří jsou nosiči mutace ovlivňující otevírání kanálu (třídy III) v genu *CFTR*

Kombinace lumakaftor/ivakaftor nebyla studována u pacientů s CF, kteří jsou nosiči mutace ovlivňující otevírání kanálů (třídy III) v genu *CFTR* na jedné alele, s mutací nebo bez mutace *F508del* na druhé alele. Jelikož expozice ivakaftoru je při podávání v kombinaci s lumakaftorem velmi významně snižena, nemá se kombinace lumakaftor/ivakaftor u těchto pacientů používat.

Respirační nežádoucí účinky

Respirační nežádoucí účinky (např. hrudní diskomfort, dyspnoe, bronchospasmus a abnormální dýchání) byly častější v průběhu zahajování terapie lumakaftorem/ivakaftorem. Závažné respirační příhody byly častěji pozorovány u pacientů s hodnotou objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřenou v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) < 40 a mohou vést k přerušení podávání léčivého přípravku. Klinické zkušenosti u pacientů s hodnotou ppFEV₁ < 40 jsou omezené a v průběhu zahajování terapie se doporučuje tyto pacienty dále sledovat (viz bod 4.8). Po zahájení léčby lumakaftorem/ivakaftorem byl také u některých pacientů pozorován přechodný pokles hodnoty FEV₁. Nejsou žádné zkušenosti se zahájením léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů s plicní exacerbací a není vhodné u pacientů s plicní exacerbací léčbu zahajovat.

Účinek na krevní tlak

U některých pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem byl pozorován zvýšený krevní tlak. V průběhu léčby se má krevní tlak pravidelně sledovat u všech pacientů (viz bod 4.8).

Pacienti s pokročilým onemocněním jater

U pacientů s CF mohou být přítomny abnormality funkce jater včetně pokročilého onemocnění jater. U některých pacientů s pokročilým onemocněním jater bylo hlášeno zhoršení funkce jater. U pacientů s CF s preexistující cirhózou jater s portální hypertenzí, kteří užívali lumakaftor/ivakaftor, byla hlášena dekompenzace jater, včetně selhání jater vedoucího ke smrti. Kombinace lumakaftor/ivakaftor se má používat u pacientů s pokročilým onemocněním jater s opatrností a pouze, pokud se předpokládá, že přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud se u těchto pacientů používá lumakaftor/ivakaftor, mají se pacienti po zahájení léčby pečlivě sledovat a dávka se má snížit (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Hepatobiliární nežádoucí účinky

U pacientů s CF užívajících lumakaftor/ivakaftor byly často hlášeny zvýšené hladiny aminotransferáz. V některých případech byla tato zvýšení spojena se souběžným zvýšením hladiny celkového bilirubinu v séru. Zvýšení hladin aminotransferáz bylo častěji pozorováno u pediatrických pacientů než u dospělých pacientů. V rámci pediatrických kohort lišících se podle věku byla zvýšení hladin aminotransferáz pozorována u pacientů ve věku 2 až 5 let častěji než u pacientů ve věku 6 až 11 let (viz bod 4.8).

Jelikož nelze vyloučit spojení s poškozením jater, doporučuje se před zahájením léčby lumakaftorem/ivakaftorem, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby a potom jednou za rok provádět funkční jaterní testy (ALT, AST a bilirubin). U pacientů se zvýšenými hladinami ALT, AST nebo bilirubinu v anamnéze je nutné zvážit častější sledování.

V případech významného zvýšení hladin ALT nebo AST se zvýšením nebo bez zvýšení hladiny bilirubinu (buď ALT nebo AST > 5× horní hranice normálních hodnot [*upper limit of normal*, ULN], nebo ALT nebo AST > 3× ULN s hladinou bilirubinu > 2× ULN a/nebo klinickou žloutenkou) se má podávání lumakaftoru/ivakaftoru ukončit a mají se pečlivě provádět laboratorní vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Je nutné provést řádné vyšetření možných příčin a pacienta pečlivě sledovat s ohledem na klinickou progresi. Po úpravě zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika dalšího podávání přípravku (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Interakce s léčivými přípravky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silným induktorem CYP3A. Souběžné podávání se senzitivními substráty CYP3A nebo se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Při souběžném podávání s přípravkem Orkambi se na hormonální kontraceptiva, zahrnující kontraceptiva perorální, injekční, transdermální a implantabilní, nemá spoléhat jako na účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.5).

Silné induktory CYP3A

Ivakaftor je substrátem CYP3A4 a CYP3A5. Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A (např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) se proto nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Při používání lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Katarakty

U pediatrických pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a ivakaftorem v monoterapii byly hlášeny případy získaného zákalu oční čočky bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. podávání kortikosteroidů a ozáření), nelze vyloučit možné riziko, které lze přisoudit ivakaftoru (viz bod 5.3). U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba lumakaftorem/ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření.

Pacienti po transplantaci orgánů

Kombinace lumakaftor/ivakaftor nebyla studována u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s imunosupresivy viz bod 4.5.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Na základě expozice a indikovaných dávek je profil interakcí považován za shodný pro všechny síly a lékové formy.

Při podávání v monoterapii je lumakaftor silným induktorem CYP3A a ivakaftor slabým inhibitorem CYP3A. Jiné léčivé přípravky mohou mít při souběžném podávání potenciál ovlivnit lumakaftor/ivakaftor, a také kombinace lumakaftor/ivakaftor může ovlivnit jiné léčivé přípravky.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit lumakaftor/ivakaftor

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A, nemělo vliv na expozici lumakaftoru, ale 4,3násobně zvýšilo expozici ivakaftoru. Vzhledem k indukčnímu účinku lumakaftoru na CYP3A se neočekává, že v ustáleném stavu by čistá expozice ivakaftoru při souběžném podávání s inhibitorem CYP3A přesáhla jeho čistou expozici při podávání bez lumakaftoru, v dávce 150 mg každých 12 hodin, což je schválená dávka ivakaftoru v monoterapii.

Pokud se u pacientů, kteří užívají lumakaftor/ivakaftor, zahájí podávání inhibitorů CYP3A, není nutná žádná úprava dávky. Pokud se však podávání lumakaftoru/ivakaftoru zahajuje u pacientů užívajících silné inhibitory CYP3A, má se dávka upravit (viz body 4.2 a 4.4).

Při podávání se středně silnými nebo slabými inhibitory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Induktory CYP3A

Souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, mělo minimální účinek na expozici lumakaftoru, ale snížilo expozici (plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase, *area under the concentration-time curve*, AUC) ivakaftoru o 57 %. Proto se souběžné podávání lumakaftoru/ivakaftoru a silných induktorů CYP3A nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Při podávání se středně silnými nebo slabými induktory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru ovlivnit jiné léčivé přípravky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silným induktorem CYP3A. Ivakaftor je při podávání v monoterapii slabým inhibitorem CYP3A. Předpokládá se, že čistým účinkem terapie lumakaftorem/ivakaftorem bude silná indukce CYP3A. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru a substrátů CYP3A snížit expozici těchto substrátů (viz bod 4.4).

Substráty P-gp

In vitro studie naznačují, že lumakaftor má potenciál jak inhibovat, tak indukovat P-gp. Kromě toho bylo v klinické studii s ivakaftorem v monoterapii prokázáno, že ivakaftor je slabým inhibitorem P-gp. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru a substrátů P-gp (např. digoxinu) změnit expozici těchto substrátů.

Substráty CYP2B6 a CYP2C

Interakce se substráty CYP2B6 a CYP2C nebyly v podmínkách *in vivo* studovány. *In vitro* studie naznačují, že lumakaftor má potenciál indukovat CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19; inhibice CYP2C8 a CYP2C9 však také byla pozorována *in vitro*. Kromě toho *in vitro* studie naznačují, že ivakaftor může inhibovat CYP2C9. Proto může souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru změnit (tj. buď zvýšit nebo snížit) expozici substrátů CYP2C8 a CYP2C9, snížit expozici substrátů CYP2C19, a značně snížit expozici substrátů CYP2B6.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru interagovat s transportéry

Experimenty *in vitro* prokazují, že lumakaftor je substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Souběžné podávání přípravku Orkambi s léčivými přípravky, které inhibují BCRP, může zvýšit plazmatickou koncentraci lumakaftoru. Lumakaftor inhibuje transportér organických aniontů (*organic anion transporter*, OAT) 1 a 3. Lumakaftor a ivakaftor jsou inhibitory BCRP. Souběžné podávání přípravku Orkambi s léčivými přípravky, které jsou substráty pro transport OAT1/3 a BCRP může zvýšit plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Lumakaftor a ivakaftor nejsou inhibitory OATP1B1, OATP1B3 a transportéru organických kationtů (*organic cation transporter*, OCT) 1 a 2. Ivakaftor není inhibitorem OAT1 a OAT3.

Potvrzené a jiné potenciálně významné interakce

V tabulce 3 jsou uvedeny potvrzené nebo předpokládané účinky lumakaftoru/ivakaftoru na jiné léčivé přípravky nebo účinky jiných léčivých přípravků na lumakaftor/ivakaftor. Informace uvedené v tabulce 3 jsou většinou získané ze studií *in vitro*. Doporučení uvedená ve sloupci „Klinická poznámka“ v tabulce 3 vycházejí ze studií interakcí, klinické relevance nebo předpokládaných interakcí vzhledem k cestám eliminace. Na prvním místě jsou uvedeny interakce, které mají nejvyšší klinickou relevanci.

Tabulka 3: Potvrzené a jiné potenciálně významné interakce – doporučení týkající se dávků při použití lumakaftoru/ivakaftoru s jinými léčivými přípravky

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Souběžně podávané léčivé přípravky s nejvyšší klinickou relevancí		
Antialergika: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8/2C9	Není doporučena žádná úprava dávky montelukastu. Při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem se má provádět přiměřené klinické sledování podle uvážení. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici montelukastu, což může snížit jeho účinnost.
fexofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ nebo ↓ fexofenadin Kvůli potenciální indukci či inhibici P-gp	Pro dosažení požadovaného klinického účinku může být nutná úprava dávky fexofenadinu. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může měnit expozici fexofenadinu.
Antibiotika: klarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku klarithromycinu, telithromycinu na CYP3A	Při zahajování léčby klarithromycinem nebo telithromycinem u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ klarithromycin, telithromycin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Při zahajování léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů užívajících klarithromycin nebo telithromycin se má dávka lumakaftoru/ivakaftoru po dobu prvního týdne snížit na jeden sáček každý druhý den.
		Má se zvážit alternativa k těmto antibiotikům, např. azithromycin. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici klarithromycinu a telithromycinu, což může snížit jejich účinnost.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
erythromycin	<p>↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku erythromycinu na CYP3A</p> <p>↓ erythromycin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A</p>	<p>Při souběžném podávání s erythromycinem není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.</p> <p>Má se zvážit alternativa k erythromycinu, např. azithromycin. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici erythromycinu, což může snížit jeho účinnost.</p>
Antiepileptika: karbamazepin, fenobarbital, fenytoin	<p>↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku těchto antiepileptik na CYP3A</p> <p>↓ karbamazepin, fenobarbital, fenytoin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A</p>	<p>Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antiepileptiky se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru a antikonvulziva může být významně snížena, což může snížit účinnost obou léčivých látek.</p>
Antimykotika: itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku těchto antimykotik na CYP3A</p> <p>↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A</p> <p>↓ posakonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na UGT</p>	<p>Při zahajování léčby těmito antimykotiky u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.</p> <p>Při zahajování léčby lumakaftorem/ivakaftorem u pacientů užívajících tato antimykotika se má dávka lumakaftoru/ivakaftoru na dobu prvního týdne snížit na jeden sáček každý druhý den.</p> <p>Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antimykotiky se nedoporučuje. Pokud je nezbytné tyto léčivé přípravky podávat, je nutné pacienty pečlivě sledovat kvůli průlomovým mykotickým infekcím. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto antimykotik, což může snížit jejich účinnost.</p>

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA Kvůli inhibičnímu účinku flukonazolu na CYP3A	Při souběžném podávání s flukonazolem není doporučena žádná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ flukonazol Kvůli indukčnímu účinku LUM; flukonazol se vylučuje převážně renální exkrecí v nezměněné formě; v přítomnosti silných induktorů však bylo pozorováno mírné snížení expozice flukonazolu	Může být nutná vyšší dávka flukonazolu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici flukonazolu, což může snížit jeho účinnost.
Protizánětlivá léčiva: ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8/2C9	Může být nutná vyšší dávka ibuprofenu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici ibuprofenu, což může snížit jeho účinnost.
Antimykobakteriální léčiva: rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku antimykobakteriálních léčiv na CYP3A ↓ rifabutin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A ↔ rifampicin, rifapentin	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito antimykobakteriálními léčivy se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru bude snížena, což může snížit účinnost lumakaftoru/ivakaftoru. Může být nutná vyšší dávka rifabutinu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici rifabutinu, což může snížit jeho účinnost.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Benzodiazepiny: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito benzodiazepiny se nedoporučuje. Kombinace lumakaftor/ivakaftor sníží expozici midazolamu i triazolamu, což sníží jejich účinnost.
Hormonální kontraceptiva: ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny	↓ ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/UGT	Na hormonální kontraceptiva, zahrnující kontraceptiva perorální, injekční, transdermální a implantabilní, se při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem nemá spoléhat jako na účinnou metodu antikoncepce. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici hormonálních kontraceptiv, což může snížit jejich účinnost.
Imunosupresiva: cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (používané po transplantaci orgánů)	↔ LUM, IVA ↓ cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s těmito imunosupresivy se nedoporučuje. Kombinace lumakaftor/ivakaftor sníží expozici těchto imunosupresiv, což může snížit jejich účinnost. Použití lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů po transplantaci orgánů nebylo studováno.
Inhibitory protonové pumpy: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C19	Může být nutná vyšší dávka těchto inhibitorů protonové pumpy, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto inhibitorů protonové pumpy, což může snížit jejich účinnost.
Rostliny: třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Kvůli indukčnímu účinku třezalky tečkované na CYP3A	Souběžné použití lumakaftoru/ivakaftoru s třezalkou tečkovanou se nedoporučuje. Expozice ivakaftoru bude snižena, což může snížit účinnost lumakaftoru/ivakaftoru.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Jiné souběžně podávané léčivé přípravky s klinickou relevancí		
Antiarytmika:		
digoxin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ digoxin Kvůli potenciální indukci nebo inhibici P-gp	Je třeba sledovat sérové hladiny digoxinu a dávka se má titrovat, aby se dosáhlo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici digoxinu.
Antikoagulancia:		
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ dabigatran Kvůli potenciální indukci nebo inhibici P-gp	Při souběžném podávání s lumakaftorem/ivakaftorem má probíhat odpovídající klinické sledování. Pro dosažení požadovaného klinického účinku může být nutná úprava dávky dabigatranu. Lumakaftor/ivakaftor může měnit expozici dabigatranu.
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ warfarin Kvůli potenciálnímu indukčnímu nebo inhibičnímu účinku LUM na CYP2C9	Pokud je nutné souběžné podávání warfarinu s lumakaftorem/ivakaftorem, má se sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (<i>international normalised ratio</i> , INR). Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici warfarinu.
Antidepresiva:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralin Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C19	Může být nutná vyšší dávka těchto antidepresiv, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici těchto antidepresiv, což může snížit jejich účinnost.
bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP2B6	Může být nutná vyšší dávka bupropionu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici bupropionu, což může snížit jeho účinnost.

Třída souběžně podávaného léčivého přípravku:		
Název léčivé látky	Účinek	Klinická poznámka
Kortikosteroidy pro systémovou aplikaci: methylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA ↓ methylprednisolon, prednison Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A	Může být nutná vyšší dávka těchto kortikosteroidů pro systémovou aplikaci, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici methylprednisolonu a prednisonu, což může snížit jejich účinnost.
Antagonisté H2-receptorů: ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ nebo ↓ ranitidinu Kvůli možné indukci nebo inhibici P-gp	Může být nutná úprava dávky ranitidinu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může změnit expozici ranitidinu.
Perorální antidiabetika: repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ repaglinid Kvůli indukčnímu účinku LUM na CYP3A/2C8	Může být nutná vyšší dávka repaglinidu, aby bylo dosaženo požadovaného klinického účinku. Kombinace lumakaftor/ivakaftor může snížit expozici repaglinidu, což může snížit jeho účinnost.

Poznámka: ↑ = zvýšení, ↓ = snížení, ↔ = beze změny; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

* Podle klinických studií interakcí. Všechny ostatní uvedené interakce jsou předpokládány.

Falešně pozitivní výsledky testu na přítomnost THC v moči

U pacientů užívajících přípravky Orkambi byly hlášeny případy falešně pozitivních screeningových testů na přítomnost tetrahydrokanabinolu (THC) v moči. K ověření výsledků je nutno zvážit jinou metodu pro jejich potvrzení.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání lumakaftoru/ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie vývojové a reprodukční toxicity s lumakaftorem a ivakaftorem na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, přičemž účinky byly zaznamenány pouze s ivakaftorem při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Podávání lumakaftoru/ivakaftoru v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje, pokud klinický stav matky nevyžaduje léčbu lumakaftorem/ivakaftorem.

Kojení

Není známo, zda se lumakaftor a/nebo ivakaftor a metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování jak lumakaftoru, tak ivakaftoru do

mléka laktujících samic potkana. Riziko pro kojené děti tedy nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání lumakaftoru/ivakaftoru.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lumakaftoru a/nebo ivakaftoru na fertilitu u člověka. Lumakaftor neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti. Ivakaftor zhoršil u samců a samic potkana parametry fertility a reprodukční výkonnosti. (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivakaftor, který je jednou z léčivých složek přípravku Orkambi, má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Ivakaftor může způsobit závrať (viz bod 4.8).

Pacienti, u kterých se závrať při užívání přípravku Orkambi objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích fáze 3 byly dyspnoe (14,0 % oproti 7,8 % s placebem), průjem (11,0 % oproti 8,4 % s placebem) a nauzea (10,2 % oproti 7,6 % s placebem).

Mezi závažné nežádoucí účinky patřily hepatobiliární příhody, např. zvýšené hladiny aminotransferáz, cholestatická hepatitida a jaterní encefalopatie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zaznamenané v placebem kontrolovaných studiích fáze 3 trvajících 24 týdnů (studie 1 a 2) u pacientů ve věku 12 let a starších a v placebem kontrolované studii trvající 24 týdnů u pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 7), kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, jsou uvedeny v tabulce 4 a jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Nežádoucí účinky pozorované u samotného ivakaftoru jsou také uvedeny v tabulce 4. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klasifikace frekvencí podle databáze MedDRA: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a u pacientů léčených pouze ivakaftorem

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	velmi časté	Nazofaryngitida*
	časté	Infekce horních cest dýchacích, rinitida
Cévní poruchy	méně časté	Hypertenze
Poruchy nervového systému	velmi časté	Bolest hlavy, závrať*
	méně časté	Hepatická encefalopatie†
Poruchy ucha a labyrintu	časté	Bolest ucha*, ušní diskomfort*, tinnitus*, hyperemie bubínku*, vestibulární porucha*
	méně časté	Ušní kongesce*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	velmi časté	Nosní kongesce, dyspnoe, produktivní kašel, zvýšené vylučování hlenu

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
	časté	Abnormální dýchání, orofaryngeální bolest, kongesce vedlejších nosních dutin*, rinorea, faryngeální erytém*, bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	Bolest břicha*, bolest horní poloviny břicha, průjem, nauzea
	časté	Flatulence, zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	časté	Zvýšené hladiny aminotranferáz
	méně časté	Cholestatická hepatitida†
Poruchy kůže a podkožní tkáně	časté	Vyrážka
Poruchy reprodukčního systému a prsu	časté	Nepravidelná menstruace, dysmenorea, metroragie, útvar v prsu*
	méně časté	Menoragie, amenorea, polymenorea, zánět prsu*, gynekomastie*, porucha prsní bradavky*, bolest bradavky*, oligomenorea
Vyšetření	velmi časté	Bakterie ve sputu*
	časté	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi
	méně časté	Zvýšený krevní tlak

*Nežádoucí účinky a jejich frekvence pozorované u pacientů s monoterapií ivakaftorem v klinických studiích

† 1 pacient ze 738

‡ 2 pacienti ze 738

Údaje o bezpečnosti od 1 029 pacientů ve věku 12 let a starších, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, léčených lumakaftorem/ivakaftorem po dobu až dalších 96 týdnů v dlouhodobé pokračovací studii bezpečnosti a účinnosti (studii 3) byly podobné jako údaje v placebem kontrolovaných studiích trvajících 24 týdnů (viz bod 5.1).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatobiliární nežádoucí účinky

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8× ULN 0,8 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 0,5 % u pacientů užívajících placebo, > 5× ULN 2,0 %, resp. 1,9 % a > 3× ULN 5,2 %, resp. 5,1 %. Incidence nežádoucích účinků spojených s aminotransferázami byla 5,1 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a 4,6 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U 7 pacientů, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem, se objevily závažné nežádoucí účinky spojené s játry se zvýšenými hladinami aminotransferáz, přičemž u 3 z nich byla současně zvýšená hladina celkového bilirubinu. Po ukončení podávání lumakaftoru/ivakaftoru se hodnoty funkčních jaterních testů u všech pacientů vrátily k hodnotám na začátku studie nebo se výrazně zlepšily (viz bod 4.4).

Ze 7 pacientů s preexistující cirhózou a/nebo portální hypertenzí, kteří užívali lumakaftor/ivakaftor v placebem kontrolovaných studiích fáze 3, byly zhoršení funkce jater se zvýšenými hladinami ALT, AST a bilirubinu a jaterní encefalopatie pozorovány u jednoho pacienta. Příhoda se objevila do 5 dnů od zahájení podávání kombinace lumakaftor/ivakaftor a vymizela po ukončení jejího podávání (viz bod 4.4).

U pacientů s CF s preexistující cirhózou jater s portální hypertenzí, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem, byly po uvedení přípravku na trh hlášeny případy dekompenzace jater, včetně selhání jater vedoucího ke smrti (viz bod 4.4).

Respirační nežádoucí účinky

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence respiračních nežádoucích účinků (např. hrudního diskomfortu, dyspnoe, bronchospasmu a abnormálního dýchání) 26,3 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání se 17,0 % pacientů, kteří užívali placebo. Incidence těchto nežádoucích účinků byla častější u pacientů s nižší hodnotou FEV₁ před léčbou. Přibližně tři čtvrtiny příhod začaly v průběhu prvního týdne léčby a u většiny pacientů vymizely bez přerušení léčby. Většina příhod byla mírného až středně těžkého charakteru, nebyla závažná a nevedla k ukončení léčby (viz bod 4.4).

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3b (studie 5) u 46 pacientů ve věku 12 let a starších s pokročilým plicním onemocněním (ppFEV₁ < 40) [průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 29,1 (rozmezí: 18,3 až 42,0)] byla incidence respiračních nežádoucích účinků 65,2 %. V podskupině 28 pacientů, kterým byla podávána úplná úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru (2 tablety každých 12 hodin), byla incidence 71,4 % a u 18 pacientů, kterým byla podávána snížená úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru (1 tableta každých 12 hodin po dobu až 2 týdnů s následným zvýšením na úplnou dávku), byla incidence 55,6 %. Z pacientů, kterým byla podávána úplná úvodní dávka lumakaftoru/ivakaftoru, došlo u jednoho pacienta k závažnému respiračnímu nežádoucímu účinku, u tří pacientů byla následně dávka snížena a u tří pacientů byla léčba ukončena. U pacientů, jejichž úvodní dávka byla poloviční, nebyly zaznamenány žádné závažné respirační nežádoucí účinky, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.4).

Abnormality menstruace

V průběhu studií 1 a 2 byla incidence kombinovaných abnormalit menstruace (amenorey, dysmenorey, menoragie, nepravidelné menstruace, metroragie, oligomenorey a polymenorey) 9,9 % u pacientek léčených lumakaftorem/ivakaftorem a 1,7 % u žen léčených placebem. Tyto menstruační příhody se objevovaly častěji v podskupině pacientek, které užívaly hormonální kontraceptiva (25,0 %) v porovnání s pacientkami, které hormonální kontraceptiva neužívaly (3,5 %), viz bod 4.5. Většina těchto účinků byla mírného nebo středně závažného charakteru, nebyla závažná. U pacientek léčených lumakaftorem/ivakaftorem přibližně dvě třetiny těchto účinků vymizely a medián doby trvání byl 10 dnů.

Zvýšený krevní tlak

V průběhu studií 1 a 2 byly nežádoucí účinky spojené se zvýšeným krevním tlakem (např. hypertenze, zvýšený krevní tlak) hlášeny u 0,9 % (7/738) pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem a u žádného z pacientů, kteří užívali placebo.

U pacientů, kteří byli léčeni lumakaftorem/ivakaftorem (průměrná hodnota systolického tlaku na začátku studie 114 mmHg a průměrná hodnota diastolického tlaku na začátku studie 69 mmHg), bylo maximální zvýšení průměrné hodnoty systolického, resp. diastolického krevního tlaku oproti počáteční hodnotě 3,1 mmHg, resp. 1,8 mmHg. U pacientů, kteří užívali placebo (průměrná hodnota systolického tlaku na začátku studie 114 mmHg a průměrná hodnota diastolického tlaku na začátku studie 69 mmHg) bylo maximální zvýšení průměrné hodnoty systolického, resp. diastolického krevního tlaku oproti počáteční hodnotě 0,9 mmHg, resp. 0,9 mmHg.

Podíl pacientů, u kterých byla alespoň dvakrát zaznamenána hodnota systolického krevního tlaku > 140 mmHg nebo hodnota diastolického krevního tlaku > 90 mmHg, byl 3,4 %, resp. 1,5 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s 1,6 % a 0,5 % u pacientů, kteří užívali placebo (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Údaje o bezpečnosti byly vyhodnoceny u 60 pacientů ve věku od 2 do 5 let (studie 8), u 161 pacientů ve věku od 6 do 11 let (studie 6, 7 a 8) a u 194 pacientů ve věku od 12 do 17 let s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* a kteří užívali lumakaftor/ivakaftor v klinických studiích. Pacienti ve věku 12 až 17 let byli zahrnuti do studií 1 a 2.

Bezpečnostní profil u těchto pediatrických pacientů obecně odpovídá bezpečnostnímu profilu u dospělých pacientů.

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti z 96týdenní pokračovací prodloužené studie u 57 pacientů ve věku 2 let a starších, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, byly obecně v souladu s 24týdenní předchozí studií u pacientů ve věku od 2 do 5 let (studie 8) a s údaji o bezpečnosti u pacientů ve věku 6 až 11 let.

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti z 96týdenní pokračovací prodloužené studie u 239 pacientů ve věku 6 let a starších, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR* (studie 9), byly obecně v souladu s 24týdenními předchozími studiemi u pacientů ve věku od 6 do 11 let (studie 6 a studie 7).

Další nežádoucí účinky ze studie 6 jsou zahrnuty v tabulce 4.

Popis vybraných nežádoucích účinků u pediatrických pacientů ve věku 2 až 11 let

Hepatobiliární nežádoucí účinky

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3 u 58 pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 6) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8 , > 5 a $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 %, a 19,3 %. U žádného z pacientů nebyla hladina bilirubinu $> 2 \times \text{ULN}$. Dávkování lumakaftoru/ivakaftoru zůstalo zachováno nebo bylo po přerušení úspěšně obnoveno u všech pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz, kromě 1 pacienta, který ukončil léčbu trvale.

V průběhu 24týdenní placebem kontrolované klinické studie fáze 3 u 204 pacientů ve věku 6 až 11 let (studie 7) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8 , > 5 a $> 3 \times \text{ULN}$ 1,0 %, 4,9 %, a 12,6 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 2,0 %, 3,0 %, a 7,9 % u pacientů léčených placebem. U žádného z pacientů nebyla hladina bilirubinu $> 2 \times \text{ULN}$. Dva pacienti ve skupině lumakaftoru/ivakaftoru a dva pacienti ve skupině s placebem trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz.

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3 u 60 pacientů ve věku 2 až 5 let (studie 8) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8 , > 5 a $> 3 \times \text{ULN}$ 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) a 15,0 % (9/60), v uvedeném pořadí. U žádného z pacientů nebyla hladina bilirubinu $> 2 \times \text{ULN}$. Tři pacienti kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz léčbu lumakaftorem/ivakaftorem trvale ukončili.

Respirační nežádoucí účinky

V průběhu 24týdenní otevřené klinické studie fáze 3 (studie 6) u 58 pacientů ve věku 6 až 11 let (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 91,4) byla incidence respiračních nežádoucích účinků 6,9 % (4/58).

V průběhu 24týdenní placebem kontrolované klinické studie fáze 3 (studie 7) u pacientů ve věku 6 až 11 let (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 89,8) byla incidence respiračních nežádoucích účinků 18,4 % u pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor a 12,9 % u pacientů užívajících placebo. V průběhu spirometrických vyšetření vyhodnocovaných po podání dávky byl pozorován pokles ppFEV₁ na začátku studie. U pacientů užívajících lumakaftor/ivakaftor byla absolutní změna hodnot v čase 4-6 hodin po dávce oproti hodnotám před podáním dávky 1. den -7,7 a 15. den -1,3. Pokles po podání dávky byl vyrovnán v 16. týdnu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Při předávkování lumakaftorem/ivakaftorem není k dispozici žádné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpurných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

Nežádoucí účinky, které se v období podávání vyšší než terapeutické dávky objevily s incidencí $\geq 5\%$ v porovnání s obdobím podávání terapeutické dávky, byly bolest hlavy, generalizovaná vyrážka a zvýšené hladiny aminotransferáz.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX30

Mechanismus účinku

Protein CFTR je chloridový kanál přítomný na povrchu epitelových buněk mnoha orgánů. Mutace *F508del* ovlivňuje protein CFTR mnoha způsoby, zejména zapříčiněním defektu při tvorbě a přesunu proteinu v buňce, což snižuje množství proteinu CFTR na buněčném povrchu. Na povrch buňky se dostane pouze malé množství proteinu *F508del*-CFTR, které má nízkou pravděpodobnost otevření kanálu (defektní otevírání kanálu). Lumakaftor je korektor proteinu CFTR, který působí přímo na protein *F508del*-CFTR a zlepšuje jeho tvorbu a přesun v buňce, čímž dochází ke zvýšení množství funkčních proteinů CFTR na buněčném povrchu. Ivakaftor je potenciátor proteinu CFTR, který usnadňuje zvýšený transport chloridů potencováním pravděpodobnosti otevření kanálu proteinu CFTR na buněčném povrchu. Kombinovaným účinkem lumakaftoru a ivakaftoru je zvýšené množství a zvýšená funkčnost proteinu *F508del*-CFTR na buněčném povrchu, což vede ke zvýšenému transportu chloridových iontů. Přesné mechanismy, kterými lumakaftor zlepšuje tvorbu a přesun proteinu *F508del*-CFTR a ivakaftor potencuje protein *F508del*-CFTR, nejsou známy.

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridů v potu:

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii fáze 2 u pacientů s CF ve věku 18 let a starších byly hodnoceny změny množství chloridů v potu v odpovědi na podávání samotného lumakaftoru nebo lumakaftoru v kombinaci s ivakaftorem. V této studii 10 pacientů (homozygotních nosičů mutace *F508del*-CFTR) dokončilo léčbu samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin po dobu 28 dnů s následným přidáním ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin po dobu dalších 28 dnů a léčbu placebem dokončilo 25 pacientů (homozygotních nebo heterozygotních nosičů mutace *F508del*). Léčebný rozdíl mezi samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná změna množství chloridů v potu od začátku studie do 28. dne, byl statisticky významný při hodnotě -8,2 mmol/l (95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI]: -14; -2). Léčebný rozdíl mezi kombinací lumakaftoru v dávce 400 mg / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná změna množství chloridů v potu od začátku studie do 56. dne, byl statisticky významný při hodnotě -11 mmol/l (95% CI: -18; -4).

Ve studii 7 (viz Klinická účinnost a bezpečnost) u pacientů ve věku 6 až 11 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, byl léčebný rozdíl (průměr získaný metodou nejmenších čtverců) v hladinách chloridů v potu pro průměrnou absolutní změnu ve 24. týdnů v porovnání s placebem -24,9 mmol/l (nominální $p < 0,0001$). Léčebný rozdíl (průměr získaný metodou nejmenších čtverců) v hladinách chloridů v potu pro průměrnou absolutní změnu v 15. dni a ve 4. týdnů v porovnání s placebem byl -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; nominální $p < 0,0001$).

Ve studii 8 u pacientů ve věku 2 až 5 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, byla průměrná absolutní změna v hladinách chloridů v potu v rámci skupiny ve 24. týdnů oproti základní hodnotě -31,7 mmol/l (95% CI: -35,7; -27,6). Navíc se průměrná absolutní změna v hladinách chloridů v potu ve 26. týdnů oproti 24. týdnů po dvoutýdenním wash-out období (kvůli vyhodnocení odeznění účinku léku) zvýšila o 33,0 mmol/l (95% CI: 28,9; 37,1; nominální $p < 0,0001$), což představuje návrat k základní hodnotě po wash-out období léčby. Ve 24. týdnů se u 16 % dětí snížila hladina chloridů v potu pod 60 mmol/l a u žádného neklesla pod 30 mmol/l.

Změny ve FEV₁:

V této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 2 u pacientů s CF ve věku 18 let a starších byly také hodnoceny změny v ppFEV₁ v odpovědi na lumakaftor samotný nebo v kombinaci s ivakaftorem. Léčebný rozdíl mezi samotným lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin a placebem, hodnocený jako průměrná absolutní změna ppFEV₁, byl -4,6 procentních bodů (95% CI: -9,6; 0,4) od počátku do 28. dne, 4,2 procentních bodů (95% CI: -1,3; 9,7) od počátku do 56. dne a 7,7 procentních bodů (95% CI: 2,6; 12,8; statisticky významný) od 28. do 56. dne (po přidání ivakaftoru k monoterapii lumakaftorem).

Snížení tepové frekvence:

V průběhu placebem kontrolovaných studií fáze 3 trvajících 24 týdnů bylo maximální snížení tepové frekvence o 6 tepů za minutu oproti počáteční hodnotě pozorováno 1. a 15. den přibližně za 4 až 6 hodin po užití dávky. Po 15. dnu nebyla v těchto studiích tepová frekvence v období po užití dávky sledována. Od 4. týdne se u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem pohybovala změna průměrné tepové frekvence před podáním dávky v rozmezí od 1 do 2 tepů za minutu pod počáteční hodnotou. V průběhu léčby byl procentní podíl pacientů s hodnotami tepové frekvence < 50 tepů za minutu 11 % u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání se 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

Srdeční elektrofyziologie

V podrobné QT klinické studii hodnotící lumakaftor 600 mg jednou denně / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin a lumakaftor 1 000 mg jednou denně / ivakaftor 450 mg každých 12 hodin nenastaly významné změny QTc intervalu ani krevního tlaku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u pacientů s CF ve věku 12 let a více, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Účinnost kombinace lumakaftor/ivakaftor byla u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích s 1 108 klinicky stabilními pacienty s CF, z nichž 737 pacientů bylo randomizováno k podávání lumakaftoru/ivakaftoru. Pacienti v obou studiích byli randomizováni v poměru 1:1:1 k užívání lumakaftoru v dávce 600 mg jednou denně / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin, lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin nebo placebo. Pacienti užívali hodnocený lék s jídlem s obsahem tuku po dobu 24 týdnů. Kromě něj užívali svou předepsanou léčbu CF (např. bronchodilatancia, inhalační antibiotika, dornasu alfa a hypertonický roztok chloridu sodného). Pacienti z těchto studií byli vhodní k pokračování v prodloužené zaslepené studii.

Ve studii 1 bylo hodnoceno 549 pacientů s CF ve věku 12 let a starších (průměrný věk 25,1 roku) s hodnotou ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 60,7 [rozmezí: 31,1 až 94,0]). Ve studii 2 bylo hodnoceno 559 pacientů ve věku 12 let a starších (průměrný věk 25,0 let) s hodnotou ppFEV₁ při screeningu mezi 40-90 (průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie 60,5 [rozmezí: 31,3 až 99,8]). Pacienti, kteří měli v anamnéze kolonizaci mikroorganismy, např. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus* nebo u kterých byly zaznamenány 3 nebo více abnormálních výsledků funkčních jaterních testů (ALT, AST, AP, GGT \geq 3násobek ULN nebo hladina celkového bilirubinu \geq 2násobek ULN), byli vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnů oproti počáteční hodnotě. Další parametry účinnosti zahrnovaly relativní změnu hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě, absolutní změnu indexu tělesné hmotnosti (*body mass index*, BMI) oproti počáteční hodnotě, absolutní změnu v respirační doméně revidovaného dotazníku pro cystickou fibrózu (*cystic fibrosis questionnaire – revised*, CFQ-R) oproti počáteční hodnotě, podíl pacientů, kteří ve 24. týdnů dosáhli relativní změny hodnoty ppFEV₁ oproti výchozí hodnotě o \geq 5 %, a počet případů plicní exacerbace (zahrnující případy vyžadující hospitalizaci nebo intravenózní antibiotickou terapii) do 24. týdne.

V obou studiích vedla léčba lumakaftorem/ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení hodnoty ppFEV₁ (tabulka 5). Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo na začátku (15. den) rychlé a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Patnáctý den byl v souhrnných studiích 1 a 2 léčebný rozdíl průměrné absolutní změny (95% CI) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě mezi lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin a placebem 2,51 procentního bodu ($p < 0,0001$). Zlepšení hodnoty ppFEV₁ byla pozorována bez ohledu na věk, závažnost onemocnění, pohlaví a geografickou oblast. Do studií fáze 3 s lumakaftorem/ivakaftorem bylo zahrnuto 81 pacientů s počáteční hodnotou ppFEV₁ < 40 . Léčebný rozdíl v této podskupině byl srovnatelný s léčebným rozdílem u pacientů s hodnotou ppFEV₁ ≥ 40 . Ve 24. týdnu byl v souhrnných studiích 1 a 2 léčebný rozdíl průměrné absolutní změny (95% CI) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě mezi lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin a placebem 3,39 procentního bodu ($p = 0,0382$) u pacientů s hodnotou ppFEV₁ < 40 a 2,47 procentního bodu ($p < 0,0001$) u pacientů s hodnotou ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabulka 5: Shrnutí primárních a klíčových sekundárních výsledků ve studii 1 a studii 2*

		Studie 1		Studie 2		Souhrnný výsledek (studie 1 a studie 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg každých 12 hod / IVA 250 mg každých 12 hod (n = 369)
Absolutní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu (procentní body)	Léčebný rozdíl	–	2,41 ($p = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($p = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($p < 0,0001$)
	Změna v rámci skupiny	-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 ($p < 0,0001$)
Relativní změna hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu (%)	Léčebný rozdíl	–	4,15 ($p = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($p = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($p < 0,0001$)
	Změna v rámci skupiny	-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 ($p < 0,0001$)
Absolutní změna BMI ve 24. týdnu (kg/m²)	Léčebný rozdíl	–	0,13 ($p = 0,1938$)	–	0,36 ($p < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($p = 0,0004$)
	Změna v rámci skupiny	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 ($p < 0,0001$)
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R ve 24. týdnu (body)	Léčebný rozdíl	–	1,5 ($p = 0,3569$)	–	2,9 ($p = 0,0736$)	–	2,2 ($p = 0,0512$)
	Změna v rámci skupiny	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 ($p < 0,0001$)
Podíl pacientů s relativní změnou hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu o ≥ 5 %	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Poměr šancí	–	1,43 ($p = 0,1208$)	–	1,90 ($p = 0,0032$)	–	1,66 ($p = 0,0013$)
Počet případů plicní exacerbace do 24. týdne	Počet příhod (poměrný výskyt za 48 týdnů)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Poměr četnosti	–	0,66 ($p = 0,0169$)	–	0,57 ($p = 0,0002$)	–	0,61 ($p < 0,0001$)

*V každé studii byl proveden hierarchický postup testování primárních a sekundárních cílových parametrů v každé aktivně léčené skupině oproti placebu; pro statistickou významnost byla v každém kroku vyžadována hodnota $p \leq 0,0250$; tato hladina významnosti musela být dosažena také ve všech předcházejících testech.

[†]Indikuje statistickou významnost potvrzenou v hierarchickém postupu testování.

Ve 24. týdnu byl podíl pacientů, u kterých nedošlo k plicní exacerbaci, významně vyšší ve skupině léčené lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s placebem. V souhrnné analýze bylo relativní riziko exacerbace do 24. týdne u subjektů léčených lumakaftorem/ivakaftorem (lumakaftorem v dávce 400 mg / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin; $n = 369$) 0,61 ($p < 0,0001$), což představuje snížení o 39 % oproti placebo. Poměrný výskyt příhod za rok, anualizovaný na 48 týdnů, byl 0,70 ve

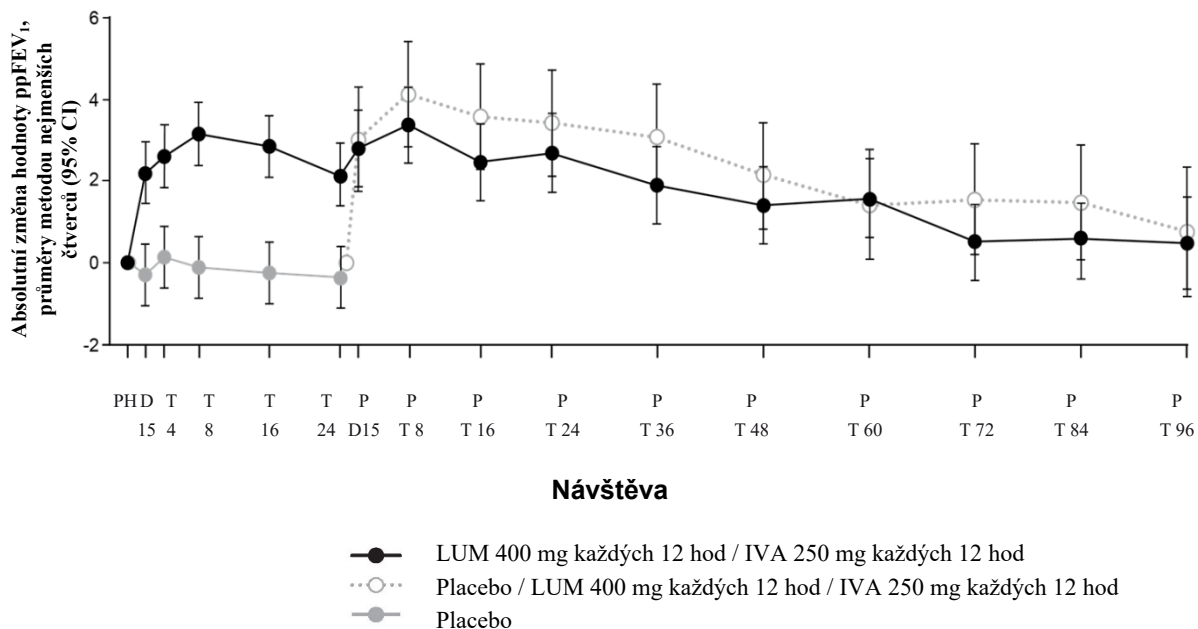
skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 1,14 ve skupině s placebem. Léčba lumakaftorem/ivakaftorem v porovnání s placebem významně snížila riziko exacerpace vyžadující hospitalizaci o 61 % (poměr četnosti = 0,39; $p < 0,0001$; poměrný výskyt příhod za 48 týdnů 0,17 ve skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 0,45 ve skupině s placebem) a snížila počet případů exacerpace vyžadujících léčbu intravenózními antibiotiky o 56 % (poměr četnosti = 0,44; $p < 0,0001$; poměrný výskyt příhod za 48 týdnů 0,25 ve skupině s lumakaftorem/ivakaftorem a 0,58 ve skupině s placebem). Tyto výsledky nejsou považovány za statisticky významné v rámci hierarchie testování v jednotlivých studiích.

Dlouhodobá pokračovací studie bezpečnosti a účinnosti

Studie 3 byla multicentrická, pokračovací, prodloužená studie fáze 3 s paralelními skupinami u pacientů s CF, do které byli zařazeni pacienti ve věku 12 let a starší ze studie 1 a studie 2. Tato prodloužená studie byla zaměřena na hodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby lumakaftorem/ivakaftorem. Z 1 108 pacientů, kteří dostávali jakoukoli léčbu ve studii 1 nebo studii 2, bylo 1 029 (93 %) pacientů ve studii 3 až po dalších 96 týdnů (tj. až po celkem 120 týdnů) aktivně léčeno (lumakaftorem v dávce 600 mg jednou denně/ ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin nebo lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin). Primární analýza účinnosti této prodloužené studie zahrnovala údaje až po 72. týden studie 3 s analýzou senzitivity, která zahrnovala údaje až po 96. týden studie 3.

Pacienti léčení ve studii 1 nebo ve studii 2 lumakaftorem/ivakaftorem vykazovali oproti počáteční hodnotě účinek, který se udržel po dobu dalších 96 týdnů během studie 3. U pacientů, kteří byli převedeni z podávání placeba na aktivní léčbu, byly pozorovány obdobné změny jako u pacientů léčených lumakaftorem/ivakaftorem ve studii 1 nebo 2 (viz tabulka 5). Výsledky studie 3 jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulce 6.

Obrázek 1: Absolutní změna předpokládané hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech oproti počáteční hodnotě při každé návštěvě†



† Ze studií 1, 2 a 3

Zkratky: LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor; PH = počáteční hodnota; D = den; T = týden; P = prodloužení. CI = interval spolehlivosti; ppFEV₁ = hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu v procentech předpokládané hodnoty

Tabulka 6: Dlouhodobý účinek lumakaftoru/ivakaftoru ve studii 3*

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem 400 mg každých 12 hod / ivakaftorem 250 mg každých 12 hod (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg každých 12 hod / ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n = 369)†		
	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P
Počáteční hodnota ppFEV₁‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutní změna hodnoty ppFEV₁ od počáteční hodnoty (procentní body)						
Prodloužení 72. týden		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Prodloužení 96. týden		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativní změna hodnoty ppFEV₁ od počáteční hodnoty (%)						
Prodloužení 72. týden		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Prodloužení 96. týden		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Počáteční hodnota BMI (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolutní změna BMI od počáteční hodnoty (kg/m²)						
Prodloužení 72. týden		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Prodloužení 96. týden		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Počáteční hodnota skóre v respirační doméně CFQ-R (body)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R (body)						
Prodloužení 72. týden		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Prodloužení 96. týden		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem 400 mg každých 12 hod / ivakaftorem 250 mg každých 12 hod (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg každých 12 hod / ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n = 369)†		
	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P	Průměr (SD)	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	hodnota P
Počet případů plicní exacerpace (příhody) ** † ***						
Počet příhod na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Počet příhod vyžadujících hospitalizaci na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Počet příhod vyžadujících intravenózní antibiotickou terapii na pacientorok (95% CI) (poměrný výskyt za 48 týdnů)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Celkem 82 % (421 z 516 vhodných pacientů) dokončilo 72 týdnů této studie; 42 % dokončilo 96 týdnů. U většiny pacientů došlo k přerušení účasti z jiného důvodu než je bezpečnost.

** U pacientů převedených ze studie 1 a studie 2 (skupina užívající placebo převedena na lumakaftor/ivakaftor) byla celková expozice až 96 týdnů. Podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin této skupině pacientů je v souladu s doporučeným dávkováním.

*** Poměrný výskyt příhod na pacientorok byl anualizován na 48 týdnů.

† U pacientů převedených po studii 1 a studii 2 (skupina léčená lumakaftorem/ivakaftorem opět léčená lumakaftorem/ivakaftorem) byla celková expozice až 120 týdnů. Podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin této skupině pacientů je v souladu s doporučeným dávkováním.

‡ Počáteční hodnotou u pacientů převedených ze skupiny užívající placebo na léčbu lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin byla počáteční hodnota studie 3. Počáteční hodnotou u pacientů léčených lumakaftorem v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftorem v dávce 250 mg každých 12 hodin byla počáteční hodnota studie 1 a studie 2.

Studie u pacientů s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Studie 4 byla multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 2 se 125 pacienty s CF ve věku 18 let a staršími, u kterých byly zjištěny hodnoty ppFEV₁ 40-90 včetně a kteří jsou nosiči mutace *F508del* na jedné alele a současně jsou na druhé alele nosiči mutace, o níž se předpokládá, že vede k nedostatečné tvorbě proteinu CFTR, nebo k CFTR, který *in vitro* neodpovídá na ivakaftor.

Pacienti byli léčeni buď lumakaftorem/ivakaftorem (n = 62), nebo placebem (n = 63) souběžně s jejich předepsanou léčbou CF. Primárním cílovým parametrem bylo zlepšení funkce plic, stanovené jako průměrná absolutní změna hodnoty ppFEV₁ 56. den v porovnání s počáteční hodnotou. Léčba lumakaftorem/ivakaftorem nevedla u pacientů s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, k významnému zlepšení hodnoty ppFEV₁ v porovnání s placebem (léčebný rozdíl 0,60 [p = 0,5978]) ani k významnému zlepšení BMI nebo tělesné hmotnosti (viz bod 4.4).

Studie u pacientů s CF ve věku 6 až 11 let, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Studie 7 byla placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3, trvající 24 týdnů, s 204 pacienty s CF ve věku 6 až 11 let (průměrný věk 8,8 let). Studie 7 hodnotila pacienty s očišťovacím indexem plic (*lung clearance index*, LCI_{2,5}) ≥ 7,5 při úvodní screeningové návštěvě (průměrná LCI_{2,5} 10,28 na počátku [rozmezí: 6,55 až 16,38]) a ppFEV₁ ≥ 70 při screeningu (průměrná ppFEV₁ 89,8 na počátku [rozmezí: 48,6 až 119,6]). Pacienti k předepsané CF terapii dostávali buď lumakaftor 200 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin (n = 103) nebo placebo (n = 101). Pacienti, kteří měli 2 nebo více abnormálních výsledků funkčních jaterních testů (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3násobek ULN), nebo ALT nebo AST > 5násobek ULN, nebo celkový bilirubin > 2násobek ULN byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla absolutní změna $LCI_{2,5}$ od počáteční hodnoty do 24. týdne. Klíčové sekundární parametry zahrnovaly průměrnou absolutní změnu hladiny chloridů v potu v 15. dni, 4. týdnu a 24. týdnu (viz Farmakodynamické účinky), absolutní změnu BMI ve 24. týdnu a absolutní změnu respirační domény CFQ-R od počátku do 24. týdne. Tyto výsledky jsou uvedeny níže v tabulce 7:

Tabulka 7: Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků ze studie 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 103)
Primární cílový parametr			
Absolutní změna očist'ovacího indexu plic ($LCI_{2,5}$) od počátku do 24. týdne	Léčebný rozdíl	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Změna v rámci skupiny	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Klíčové sekundární cílové parametry*			
Absolutní změna BMI ve 24. týdnu (kg/m²)	Léčebný rozdíl	–	0,11 (p = 0,2522)
	Změna v rámci skupiny	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R do 24. týdne (body)	Léčebný rozdíl	–	2,5 (p = 0,0628)
	Změna v rámci skupiny	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Studie zahrnovala klíčové sekundární a ostatní sekundární parametry

Předpokládaná procentuální hodnota FEV_1 byla také vyhodnocena jako další klinicky významný sekundární cílový parametr. U pacientů, kteří dostávali lumakaftor/ivakaftor, byl léčebný rozdíl absolutní změny $ppFEV_1$ od počáteční hodnoty do 24. týdne 2,4 (p = 0,0182).

Pacienti s CF ve věku 6 let a starší ze studie 6 a studie 7 byli zařazeni do multicentrické, pokračovací prodloužené studie fáze 3 (studie 9). Tato prodloužená studie byla navržena k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti dlouhodobé léčby lumakaftorem/ivakaftorem. Z 262 pacientů, kterým byla podávána jakákoli léčba ve studii 6 nebo 7, byla 239 (91 %) pacientům podána aktivní léčba (pacientům ve věku 6 až < 12 let byl podáván lumakaftor v dávce 200 mg každých 12 hodin / ivakaftor v dávce 250 mg každých 12 hodin; pacientům ≥ 12 let byl podáván lumakaftor v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftor v dávce 250 mg každých 12 hodin) v prodloužené studii trvající až dalších 96 týdnů (tj. celkem až 120 týdnů) (viz bod 4.8). Výsledky sekundární účinnosti a poměrný výskyt příhod plicních exacerbací na pacientorok jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Dlouhodobý účinek lumakaftoru/ivakaftoru ve studii 9

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem/ivakaftorem (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)		Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	
	Průměr (SD) n = 101	Průměr (SD) n = 128	Průměr (SD) n = 128	Průměr (SD) n = 128
Počáteční hodnota $LCI_{2,5}^{\dagger**}$	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	

Tabulka 8: Dlouhodobý účinek lumakaftoru/ivakaftoru ve studii 9

Počáteční hodnota a cílový parametr	Převedení z placeba na léčbu lumakaftorem/ivakaftorem (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)		Průměry metodou nejmenších čtverců (95% CI)	
	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)	Průměr (SD)
Absolutní změna LCI_{2.5} oproti počáteční hodnotě				
Prodloužení 96. týden		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Počáteční hodnota BMI (kg/m²)[‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolutní změna BMI oproti počáteční hodnotě (kg/m²)				
Prodloužení 96. týden		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Počáteční hodnota skóre v respirační doméně CFQ-R[‡] (body)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolutní změna skóre v respirační doméně CFQ-R (body)				
Prodloužení 96. týden		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Počet případů plicní exacerbace (příhody) (studie 7 FAS a ROS)[†]				
Počet příhod na pacientorok (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Subjekty léčené placebem ve studii 7 (n = 96) a převedené na aktivní léčbu LUM/IVA v prodloužené studii (P-L/I). Subjekty léčené LUM/IVA v jedné z předchozích studií [studie 6 (n = 49) nebo studie 7 (n = 94)], které pokračovaly aktivní léčbou LUM/IVA v prodloužení (L/I-L/I).

[‡]Počáteční hodnota pro obě skupiny (P-L/I a L/I-L/I) byla počáteční hodnota ze studie 6 a studie 7 (předchozí studie) a odpovídající n odkazuje na sadu pro analýzu v předchozí studii.

**Podstudie LCI zahrnovala 117 subjektů ve skupině L/I-L/I a 96 subjektů ve skupině P-L/I.

[†]FAS (*full analysis set*) = kompletní sada pro analýzu (n = 103) zahrnuje subjekty, kterým byl podáván L/I ve studii 7 a ve studii 9, hodnoceno během kumulativního období studie pro L/I; ROS (*rollover set*) = pokračovací sada (n=96) zahrnovala subjekty, kterým bylo podáváno placebo ve studii 7 a L/I ve studii 9, hodnoceno během současného období studie ve studii 9.

Studie 8: Studie bezpečnosti a snášenlivosti u pediatrických pacientů s CF ve věku 2 až 5 let, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Ve studii 8 bylo hodnoceno 60 pacientů ve věku 2 až 5 let při screeningu (průměrný věk na začátku studie 3,7 roku). Podle tělesné hmotnosti v době screeningu byly pacientům navíc k jejich předepsané terapii CF podávány po 24 týdnů každých 12 hodin granule smíchané s jídlem v dávce 100 mg lumakaftoru / 125 mg ivakaftoru pro pacienty s tělesnou hmotností menší než 14 kg (n = 19) nebo 150 mg lumakaftoru / 188 mg ivakaftoru pro pacienty s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší (n = 41). Aby mohlo být vyhodnoceno odeznění účinku léku, pacienti podstoupili po dvoutýdenním wash-out období následnou kontrolní návštěvu.

Sekundární cílové parametry zahrnovaly absolutní změnu v hladinách chloridů v potu ve 24. týdnu oproti základní hodnotě a absolutní změnu v hladinách chloridů v potu ve 26. týdnu oproti 24. týdnu

(viz Farmakodynamické účinky), stejně jako cílové parametry shrnuté v tabulce 9. Klinický význam rozsahu těchto změn u dětí ve věku 2 až 5 let s cystickou fibrózou nebyl u dlouhodobé léčby jednoznačně zjištěn.

Tabulka 9: Souhrn sekundárních výstupů ze studie 8

Sekundární cílové parametry*	LUM/IVA
Absolutní změna indexu tělesné hmotnosti (BMI) oproti počáteční hodnotě	n = 57 0,27 95% CI: 0,07; 0,47; p = 0,0091
Absolutní změna z-skóre BMI k věku oproti počáteční hodnotě	n = 57 0,29 95% CI: 0,14; 0,45; p = 0,0003
Absolutní změna tělesné hmotnosti (kg) oproti počáteční hodnotě	n = 57 1,4 95% CI: 1,2; 1,7; p < 0,0001
Absolutní změna z-skóre tělesné hmotnosti k věku oproti počáteční hodnotě	n = 57 0,26 95% CI: 0,15; 0,38; p < 0,0001
Absolutní změna tělesné výšky (cm) oproti počáteční hodnotě	n = 57 3,6 95% CI: 3,3; 3,9; p < 0,0001
Absolutní změna z-skóre tělesné výšky k věku oproti počáteční hodnotě	n = 57 0,09 95% CI: 0,02; 0,15; p = 0,0104
Absolutní změna hladiny elastázy-1 ve stolici (FE-1) (µg/g) oproti počáteční hodnotě**	n = 35 52,6 95% CI: 22,5; 82,7; p = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95% CI: -1,17; 0,02; p = 0,0559

Poznámka: hodnoty p v této tabulce jsou nominální.

* U cílových parametrů v seznamu je absolutní změna oproti počáteční hodnotě průměrná absolutní změna ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě.

** Všichni pacienti vykazovali na počátku studie insuficienci pankreatu. Tři ze 48 pacientů, jejichž počáteční hodnoty elastázy-1 ve stolici byly < 100 µg/g, dosáhli ve 24. týdnu hladiny ≥ 200 µg/g.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Orkambi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozice (AUC) lumakaftoru je přibližně 2násobně větší u zdravých dospělých dobrovolníků v porovnání s expozicí u pacientů s CF. Expozice ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s CF podobná. Po podávání dvakrát denně bylo ustálených plazmatických koncentrací lumakaftoru a ivakaftoru u zdravých subjektů obvykle dosaženo přibližně po 7 dnech léčby, s poměrem akumulace přibližně 1,9 ve prospěch lumakaftoru. Expozice ivakaftoru v ustáleném stavu je nižší než expozice v ustáleném stavu 1. den kvůli indukčnímu účinku lumakaftoru na CYP3A (viz bod 4.5).

Po perorálním podávání lumakaftoru v dávce 400 mg každých 12 hodin / ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin po jídle byly průměry v ustáleném stavu (\pm směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) pro AUC_{0-12h} 198 (64,8) µg·hod/ml a pro C_{max} 25,0 (7,96) µg/ml u lumakaftoru a pro

AUC_{0-12h} 3,66 (2,25) µg·hod/ml a pro C_{max} 0,602 (0,304) µg/ml u ivakaftoru. Po perorálním podávání samotného ivakaftoru v dávce 150 mg každých 12 hodin po jídle byly průměry v ustáleném stavu (±SD) pro AUC_{0-12h} 9,08 (3,20) µg·hod/ml a pro C_{max} 1,12 (0,319) µg/ml.

Absorpce

Po opakovaných perorálních dávkách lumakaftoru se expozice lumakaftoru obvykle zvýšila úměrně dávce v rozmezí od 50 mg do 1 000 mg každých 24 hodin. Expozice lumakaftoru se zvýšila přibližně 2,0násobně při podání s jídlem s obsahem tuku v porovnání s podáním nalačno. Medián (rozmezí) t_{max} lumakaftoru po jídle je přibližně 4,0 hodiny (2,0; 9,0).

Po opakovaném perorálním podání ivakaftoru v kombinaci s lumakaftorem se expozice ivakaftoru obvykle zvýšila při dávkách od 150 mg každých 12 hodin do 250 mg každých 12 hodin. Expozice ivakaftoru se při podání zdravým dobrovolníkům v kombinaci s lumakaftorem zvýšila přibližně 3násobně při podání s jídlem s obsahem tuku. Proto se má kombinace lumakaftor/ivakaftor podávat s jídlem s obsahem tuku. Medián (rozmezí) t_{max} ivakaftoru po jídle je přibližně 4,0 hodiny (2,0; 6,0).

Distribuce

Lumakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Po perorálním podání dávky 400 mg každých 12 hodin pacientům s CF po jídle byly vypočtené typické zdánlivé distribuční objemy v centrálním a periferním kompartmentu [variační koeficient jako procentuální hodnota (CV)] 23,5 l (48,7 %), resp. 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na alfa-1-kyselý glykoprotein a albumin. Po perorálním podání ivakaftoru v dávce 250 mg každých 12 hodin v kombinaci s lumakaftorem byly vypočtené typické zdánlivé distribuční objemy v centrálním a periferním kompartmentu (CV) 95,0 l (53,9 %), resp. 201 l (26,6 %).

In vitro studie naznačují, že lumakaftor je substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP).

Biotransformace

Lumakaftor u lidí nepodléhá rozsáhlému metabolismu, většina lumakaftoru se vylučuje v nezměněné formě stolicí. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují, že lumakaftor se metabolizuje především oxidací a glukuronidací.

Ivakaftor u lidí podléhá rozsáhlému metabolismu. Údaje získané *in vitro* a *in vivo* naznačují, že ivakaftor se metabolizuje především prostřednictvím CYP3A. Dvěma hlavními metabolity ivakaftoru u lidí jsou metabolity M1 a M6. Účinnost metabolitu M1 odpovídá přibližně jedné šestině účinnosti ivakaftoru a tento metabolit je považován za farmakologicky aktivní. Účinnost metabolitu M6 odpovídá méně než jedné padesátině účinnosti ivakaftoru a tento metabolit není považován za farmakologicky aktivní.

Eliminace

Po perorálním podání lumakaftoru se většina lumakaftoru (51 %) vylučuje v nezměněné formě stolicí. Byla zaznamenána nepatrná exkrece lumakaftoru v nezměněné formě močí. Zdánlivý terminální poločas je přibližně 26 hodin. Vypočtená typická zdánlivá clearance (CL/F [CV]), lumakaftoru je u pacientů s CF 2,38 l/hod (29,4 %).

Po perorálním podání samotného ivakaftoru se většina ivakaftoru (87,8 %) eliminuje po metabolické konverzi stolicí. Byla zaznamenána nepatrná exkrece ivakaftoru v nezměněné formě močí. U zdravých subjektů je poločas ivakaftoru při podání s lumakaftorem přibližně 9 hodin. Vypočtená typická CL/F (CV) ivakaftoru při podání v kombinaci s lumakaftorem je u pacientů s CF 25,1 l/hod (40,5 %).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

Po opakovaném podávání dávek lumakaftoru/ivakaftoru po dobu 10 dnů byly u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídou B podle Childa a Pugh, skóre 7 až 9) zjištěny vyšší expozice (AUC_{0-12h} přibližně o 50 % a C_{max} přibližně o 30 %) v porovnání se zdravými subjekty se stejnými demografickými údaji. Vliv lehké poruchy funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh, skóre 5 až 6) na farmakokinetiku lumakaftoru podávaného v kombinaci s ivakaftorem nebyl studován, ale lze očekávat, že zvýšení expozice bude menší než 50 %.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh, skóre 10 až 15) nebyly studie provedeny, ale lze očekávat, že expozice bude vyšší než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

Porucha funkce ledvin

Studie farmakokinetiky s lumakaftorem/ivakaftorem nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin provedeny. Ve studiích farmakokinetiky se samotným lumakaftorem byla u lidí zjištěna minimální eliminace lumakaftoru a jeho metabolitů močí (pouze 8,6 % celkové radioaktivity bylo zjištěno v moči, přičemž 0,18 % v nezměněné formě). Ve studii farmakokinetiky se samotným ivakaftorem byla u lidí zjištěna minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (pouze 6,6 % celkové radioaktivity bylo zjištěno v moči). Populační farmakokinetická analýza clearance vs. clearance kreatininu neukazuje žádný trend pro subjekty s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Bezpečnost a účinnost lumakaftoru/ivakaftoru u pacientů ve věku od 65 let nebyly hodnoceny.

Pohlaví

Vliv pohlaví na farmakokinetiku lumakaftoru byl hodnocen za použití populační farmakokinetické analýzy údajů z klinických studií s lumakaftorem podávaným v kombinaci s ivakaftorem. Výsledky naznačují, že mezi muži a ženami neexistuje ve farmakokinetických parametrech lumakaftoru nebo ivakaftoru klinicky relevantní rozdíl. Není nutná žádná úprava dávky vzhledem k pohlaví.

Pediatrická populace

Expozice u dospělých a pediatrické populace jsou podobné v závislosti na populačních farmakokinetických analýzách, jak je uvedeno v tabulce 10 níže:

Tabulka 10: Průměrná (SD) expozice lumakaftoru a ivakaftoru dle věkových skupin

Věková skupina	Dávka	Průměrná AUC_{ss} lumakaftoru (SD) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hod}$)	Průměrná AUC_{ss} ivakaftoru (SD) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hod}$)
Pacienti ve věku 2 až 5 let a s tělesnou hmotností menší než 14 kg	Sáček lumakaftoru 100 mg / ivakaftoru 125 mg každých 12 hodin	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacienti ve věku 2 až 5 let a s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší	Sáček lumakaftoru 150 mg / ivakaftoru 188 mg každých 12 hodin	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacienti ve věku 6 až 11 let	lumakaftor 200 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti ve věku 12 až méně než 18 let	lumakaftor 400 mg / ivakaftor 250 mg každých 12 hodin	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lumakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Zvláštní studie hodnotící fototoxický potenciál lumakaftoru nebyly provedeny; hodnocení dostupných neklinických a klinických údajů však nenaznačují žádnou fototoxickou zátěž.

Ivakaftor

Účinky ve studiích s opakovaným podáváním byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících (> 25 násobně u myši, > 45 násobně u potkanů a > 35 násobně u psů) maximální expozici ivakaftoru, podávaného ve formě přípravku Orkambi, u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití. Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Bezpečnostní farmakologie

Ivakaftor vykazoval na koncentraci závislý inhibiční účinek na koncové náboje lidského proteinu hERG (*human ether-à-go-go related gene*) při IC_{15} 5,5 μ M, v porovnání s C_{max} (1,5 μ M) ivakaftoru při terapeutické dávce lumakaftoru/ivakaftoru. V telemetrické studii u psů při jednorázových dávkách až 60 mg/kg ani ve vyšetřeních EKG ze studií s opakovaným podáváním trvajících až 1 rok při dávkové hladině 60 mg/kg/den u psů (C_{max} po 365 dnech = 36,2 až 47,6 μ M) však nebylo pozorováno žádné prodloužení intervalu QT indukované ivakaftorem. Při jednorázových perorálních dávkách až 60 mg/kg u psů ivakaftor vyvolal na dávce závislé, avšak přechodné zvýšení parametrů krevního tlaku (viz bod 5.1).

Těhotenství a fertilita

Ivakaftor nebyl teratogenní při perorálním podávání březím samicím potkana a králíka v průběhu organogenetického stadia fetálního vývoje v dávkách přibližně 7násobně (expozice ivakaftoru a metabolitů), resp. 46násobně převyšujících expozici ivakaftoru u člověka při terapeutické dávce lumakaftoru/ivakaftoru. Při dávkách toxických pro matku u potkanů způsobil ivakaftor snížení tělesné hmotnosti plodů; zvýšení incidence odchylek ve formě krčních žeber, hypoplastických žeber a volných žeber; a sternální abnormality zahrnující fúze. Významnost těchto zjištění pro člověka není známa.

Ivakaftor zhoršil u samců a samic potkana parametry fertility a reprodukční výkonnosti při dávkách 200 mg/kg/den (což představuje přibližně 11násobek, resp. 7násobek expozice dosažené při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho metabolitů extrapolovaných z expozic dosažených 90. den při dávce 150 mg/kg/den ve studii toxicity po opakovaném podání trvajícím 6 měsíců a z expozic 17. den gestace v pilotní studii embryofetálního vývoje, provedených u těchto druhů), při podávání samicím před zabřeznutím a v průběhu časně březosti. Při dávkách ≤ 100 mg/kg/den (což představuje přibližně 8násobek, resp. 5násobek expozice dosažené při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho metabolitů extrapolovaných z expozic dosažených 90. den při dávce 100 mg/kg/den ve studii toxicity po opakovaném podání trvajícím 6 měsíců a z expozic 17. den gestace ve studii embryofetálního vývoje, provedených u těchto druhů) nebyly pozorovány žádné účinky na parametry samčí a samičí fertility a reprodukční výkonnosti. Byl pozorován přechod ivakaftoru přes placentu u březích samic potkana a králíka.

Perinatální a postnatální vývoj

Ivakaftor nezpůsobil vývojové vady u potomků březích samic potkana, kterým byly perorálně podávány dávky 100 mg/kg/den od březosti do porodu a odstavu (což představuje expozice odpovídající přibližně 4násobku expozic dosažených při maximální doporučené dávce ivakaftoru jako složky přípravku Orkambi pro člověka, vycházející ze součtu hodnot AUC ivakaftoru a jeho

metabolitů). Dávky převyšující 100 mg/kg/den měly za následek parametry přežití a laktace na úrovni 92 %, respektive 98 % kontrolních hodnot, stejně jako snížení tělesné hmotnosti mláďat.

Juvenilní zvířata

Nálezy katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byly podávány dávky ivakaftoru 0,32násobně převyšující maximální doporučenou dávku pro člověka, vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při souběžném podávání s lumakaftorem ve formě přípravku Orkambi. Případy katarakty nebyly pozorovány u plodů samic potkana, které byly léčeny v průběhu stadia organogeneze fetálního vývoje, u mláďat potkana vystavených působení do určité míry sáním mléka před odstavením ani ve studiích toxicity po opakovaném podání ivakaftoru. Potenciální relevance těchto zjištění pro člověka není známa.

Lumakaftor a ivakaftor

Studie toxicity po opakovaném podávání zahrnující souběžné podávání lumakaftoru a ivakaftoru neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka z hlediska potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Acetát-sukcinát hypromelosy
Povidon (K 30)
Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Bylo prokázáno, že po smíchání je směs stabilní jednu hodinu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Granule přípravku Orkambi jsou baleny v sáčcích z laminovací fólie [biaxiálně orientovaný polyethylentereftalát/polyethylen/fólie/polyethylen (BOPET/PE/Foil/PE)].

Velikost balení je 56 sáčků (4 pouzdra, každé pouzdro obsahuje 14 sáčků).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2015
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uvedený název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření:**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie bezpečnosti (PASS) Žadatel provede u pacientů s cystickou fibrózou pětiletou dlouhodobou pozorovací studii s lumakaftorem/ivakaftorem, která bude zahrnovat také mikrobiologické a klinické cílové parametry (např. exacerbace) podle schváleného protokolu. Žadatel předloží každoročně analýzy od prosince 2017 do prosince 2020 a konečnou zprávu klinické studie (CSR) do prosince 2021.	Konečná zpráva klinické studie (CSR): prosinec 2021
Poregistrační studie účinnosti (PAES) Na základě schváleného protokolu žadatel provede dlouhodobou studii účinnosti za účelem porovnání progresu onemocnění u dětí s CF, které jsou homozygotními nosiči mutace <i>F508del</i> – <i>CFTR</i> a v době zahájení léčby přípravkem Orkambi jsou ve věku 2 až 5 let, s progresí onemocnění v odpovídající spárované kohortě dětí s CF, které nikdy nebyly léčeny přípravkem Orkambi, spolu s longitudinální historickou kohortou.	Průběžná analýza: prosinec 2022 Konečná zpráva: prosinec 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

112 potahovaných tablet (4 balení po 28 tabletách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Orkambi tablety 100/125

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 100 mg/125 mg tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Ráno

Večer

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – JEDNOTLIVÉ BALENÍ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lumacaftorum 200 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/003 28 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Orkambi 200/125

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – VÍCEČETNÉ BALENÍ S BLUE BOXEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lumacaftorum 200 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení 112 potahovaných tablet (4 balení po 28 tabletách)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/001 112 potahovaných tablet (4 balení po 28 potahovaných tabletách)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Orkambi 200//125

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ**

BEZ BLUE BOXU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje lumacaftorum 200 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení, samostatně neprodejné.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/001 112 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 200 mg/125 mg tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Ráno

Večer

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

granule

56 sáčků

4 jednotlivá pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Zde otevřít

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Orkambi 100/125 granule

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje lumacaftorum 100 mg a ivacaftorum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

granule

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Návod k použití

- Obvyklá dávka: Užívejte **jeden sáček** přípravku ORKAMBI granule **každých 12 hodin**.
- Smíchejte celý obsah sáčku s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny (přiměřené věku), které mají pokojovou nebo nižší teplotu. Celý připravený objem musí být zkonzumován. Užijte do jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po konzumaci jídla nebo svačiny s obsahem tuku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Ráno

Večer

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, užijte celý obsah pouzdra s dávkami na 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Orkambi 100 mg/125 mg granule
lumacaftorum/ivacaftorum

Perorální podání

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje lumacaftorum 150 mg a ivacaftorum 188 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

granule

56 sáčků

4 jednotlivá pouzdra se 14 sáčky v každém pouzdru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Zde otevřít

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Orkambi 150/188

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POUZDRO NA SÁČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku
lumacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček s granulemi obsahuje lumacaftorum 150 mg a ivacaftorum 188 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

granule

14 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Návod k použití

- Obvyklá dávka: Užívejte **jeden sáček** přípravku ORKAMBI granule **každých 12 hodin**.
- Smíchejte celý obsah sáčku s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny (přiměřené věku), které mají pokojovou nebo nižší teplotu. Celý připravený objem musí být zkonzumován. Užijte do jedné hodiny po smíchání, těsně před nebo těsně po konzumaci jídla nebo svačiny s obsahem tuku.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

Ráno

Večer

Než začnete užívat přípravek z nového pouzdra, užijte celý obsah pouzdra s dávkami na 7 dní.

Po Út St Čt Pá So Ne

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1059/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SÁČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Orkambi 150 mg/188 mg granule
lumacaftorum/ivacaftorum

Perorální podání

2. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

lumacaftorum/ivacaftorum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Orkambi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orkambi užívat
3. Jak se přípravek Orkambi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Orkambi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Orkambi a k čemu se používá

Přípravek Orkambi obsahuje dvě léčivé látky, lumakaftor a ivakaftor. Používá se k dlouhodobé léčbě cystické fibrózy (CF) u pacientů ve věku 6 let a starších, kteří jsou nosiči specifické změny (nazývané mutace *F508del*), jenž ovlivňuje gen pro bílkovinu, která se označuje jako transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) a hraje významnou roli při regulaci toku hlenu v plicích. U lidí s touto mutací vzniká abnormální bílkovina CFTR. Buňky obsahují dvě kopie genu *CFTR*; přípravek Orkambi se používá u pacientů, kteří mají obě kopie postižené mutací *F508del* (homozygotní nosiči).

Lumakaftor a ivakaftor společně zlepšují funkci abnormální bílkoviny CFTR. Lumakaftor zvyšuje množství dostupné bílkoviny CFTR a ivakaftor pomáhá abnormální bílkovině fungovat normálnějším způsobem.

Přípravek Orkambi Vám může usnadnit dýchání zlepšením funkce Vašich plic. Můžete také zaznamenat, že snáze přiberete na váze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Orkambi užívat

Neužívejte přípravek Orkambi

- jestliže jste alergický(á) na lumakaftor, ivakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Orkambi se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Orkambi nemají užívat jiní pacienti než ti, **kterí mají dvě kopie mutace *F508del* v genu *CFTR***.

Pokud Vám bylo sděleno, že máte onemocnění **jater nebo ledvin**, poraďte se se svým lékařem před užitím přípravku Orkambi, protože může být nutné upravit dávku přípravku Orkambi.

U některých lidí užívajících přípravek Orkambi byly často pozorovány abnormální výsledky jaterních testů (stanovené z krve). Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících příznaků, který může být známkou problémů s játry:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč
- Zmatenost

Lékař by Vám měl před užitím a v průběhu užívání přípravku Orkambi, zvláště během prvního roku, provádět vyšetření krve, aby zkontroloval játra.

Respirační příhody, např. **dušnost nebo tíseň na hrudi nebo zúžení dýchacích cest**, byly u pacientů pozorovány na začátku užívání přípravku Orkambi, zvláště pokud měli pacienti zhoršenou funkci plic. Pokud Vám plíce fungují špatně, může Vás lékař na začátku užívání přípravku Orkambi sledovat podrobněji.

U některých pacientů léčených přípravkem Orkambi bylo pozorováno **zvýšení krevního tlaku**. V průběhu léčby přípravkem Orkambi u Vás může lékař sledovat krevní tlak.

U některých dětí a dospívajících léčených přípravkem Orkambi nebo samotným ivakaftorem (jednou ze složek přípravku Orkambi), byla zaznamenána **abnormalita oční čočky** (zákal čočky neboli katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.

Před zahájením léčby přípravkem Orkambi a v jejím průběhu může lékař provádět vyšetření očí.

Přípravek Orkambi se nedoporučuje u pacientů, kteří podstoupili **transplantaci orgánů**.

Děti ve věku do 6 let

Přípravek Orkambi tablety se nemá používat u dětí ve věku do 6 let. Pro děti ve věku do 6 let jsou vhodnější jiné formy tohoto léčivého přípravku (granule v sáčku), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky a přípravek Orkambi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- Antibiotika (používaná k léčbě bakteriálních infekcí) např.: telithromycin, klarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erythromycin
- Antiepileptika (používaná k léčbě epileptických záchvatů) např.: fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Benzodiazepiny (používané k léčbě úzkosti, nespavosti [insomnie], pohybového neklidu atd.), např.: midazolam, triazolam

- Antimykotika (používaná k léčbě plíšňových infekcí), např.: flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol
- Imunosupresiva (používaná po transplantaci orgánů), např.: cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- Rostlinné léky, např.: třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- Antialergika (používaná k léčbě alergií a/nebo astmatu), např.: montelukast, fexofenadin
- Antidepresiva (používaná k léčbě deprese), např.: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Protizánětlivé léky (používané k léčbě zánětu), např.: ibuprofen
- Antagonisté H₂-receptorů (používané ke snížení hladiny žaludeční kyseliny), např.: ranitidin
- Srdeční glykosidy (používané k léčbě mírného nebo středně závažného městnavého srdečního selhání nebo abnormálního srdečního rytmu, který se nazývá fibrilace síní), např.: digoxin
- Antikoagulancia (používaná k předcházení vzniku krevních sraženin nebo jejich zvětšování v krvi a krevních cévách), např.: warfarin, dabigatran
- Antikoncepce (používaná k předcházení otěhotnění): perorální (podávaná ústy), injekční a implantabilní antikoncepce, antikoncepční náplasti; mohou obsahovat ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny. Při souběžném používání s přípravkem Orkambi na ně nelze spoléhat jako na účinnou metodu kontroly početí
- Kortikosteroidy (používané k léčbě zánětu): methylprednisolon, prednison
- Inhibitory protonové pumpy (používané k léčbě refluxní choroby a vředů): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Perorální antidiabetika (používaná k léčbě cukrovky typu 2): repaglinid

U pacientů užívajících Orkambi byly hlášeny případy falešně pozitivních screeningových testů na přítomnost tetrahydrokanabinolu (THC – účinné látky obsažené v konopí) v moči. K ověření výsledků může lékař požadovat provedení dalšího testu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud je to možné, je lepší se během těhotenství užívání přípravku Orkambi vyvarovat. Lékař Vám pomůže s rozhodnutím, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší.

Není známo, zda se lumakaftor nebo ivakaftor vylučují do lidského mateřského mléka. Pokud plánujete kojit, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek Orkambi užívat. Lékař

rozhodne, zda Vám doporučí přestat kojit či ukončit léčbu lumakaftorem/ivakaftorem. Lékař bude brát v úvahu přínos kojení pro dítě a výhody léčby pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U pacientů užívajících ivakaftor, složku přípravku Orkambi, **byla hlášena závrať**, která může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás závrať objeví, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje, dokud tyto příznaky nevymizí.

Pokud se u dítěte užívajícího přípravek Orkambi vyskytne závrať, doporučuje se, aby dítě nejezdilo na kole ani neprovádělo jiné aktivity vyžadující plnou pozornost, dokud tyto příznaky nevymizí.

Přípravek Orkambi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Orkambi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku pro pacienty ve věku od 6 let je dvě tablety ráno a dvě tablety večer (v intervalu 12 hodin). To jsou celkem čtyři tablety denně, tablety se mají užívat s jídlem s obsahem tuku.

Jsou k dispozici různé síly tablet přípravku Orkambi pro různé věkové skupiny. Zkontrolujte, zda Vám byla podána správná tableta (níže).

Věk	Tablety	Dávka
6 až 11 let	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tablety ráno 2 tablety večer
12 let a více	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tablety ráno 2 tablety večer

Přípravek Orkambi můžete začít užívat kterýkoli den v týdnu.

Jestliže máte středně závažné nebo závažné problémy s funkcí jater, může Vám lékař dávku přípravku Orkambi snížit, protože Vaše játra nebudou přípravek Orkambi vylučovat tak rychle jako u lidí s normální funkcí jater.

- **Středně závažné problémy s játry:** dávka může být snížena na dvě tablety ráno a jednu tabletu večer.
- **Závažné problémy s játry:** dávka může být snížena na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

Způsob podání

Přípravek Orkambi je určen k podání ústy. Polykejte tablety vcelku. Tablety nežvýkejte, nelámejte ani nerozpouštějte.

Užívání přípravku Orkambi s jídlem s obsahem tuku je důležité, aby bylo dosaženo správné hladiny léku v těle. Bezprostředně před užitím přípravku Orkambi nebo ihned po jeho užití je třeba sníst jídlo nebo svačinu s obsahem tuku. Jídla a svačiny doporučené ve směrniciích pro CF nebo jídla doporučená ve standardních směrniciích pro výživu obsahují odpovídající množství tuku. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují například pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Příklady dalších jídel s obsahem tuku jsou:

- sýr, plnotučné mléko, mléčné výrobky z plnotučného mléka
- maso, tučné ryby

- avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- nutriční (výživné) tyčinky nebo nápoje

Jestliže jste užil(a) více přípravku Orkambi, než jste měl(a)

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou tento lék a příbalovou informaci. Mohou se objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Orkambi

Pokud od doby, kdy jste dávku vynechal(a), uplynulo méně než 6 hodin, užíjte vynechanou dávku ihned s jídlem obsahujícím tuk. V opačném případě počkejte do doby, kdy obvykle dávku užíváte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechané tablety.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Orkambi

Užívejte lék stále podle pokynů svého lékaře, i když se cítíte lépe.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky hlášené při užívání přípravku Orkambi a samotného ivakaftoru (jedna z léčivých látek přípravku Orkambi) jsou uvedeny níže a mohou se objevit při užívání přípravku Orkambi.

Mezi **závažné nežádoucí účinky** přípravku Orkambi patří zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, jaterní poškození a zhoršení již přítomného závažného onemocnění jater. Zhoršení funkce jater může mít smrtelné následky. Tyto závažné nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů).

Oznamte okamžitě svému lékaři, pokud máte kterýkoli z následujících příznaků:

- bolest či nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- ztrátu chuti k jídlu
- pocit na zvracení či zvracení
- zmatenost
- tmavou moč

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- kašel s produkcí hlenu
- překrvení nosní sliznice
- dušnost
- bolest hlavy
- bolest břicha (žaludku)
- průjem
- zvýšené vylučování hlenu
- pocit na zvracení
- běžné nachlazení*
- závrat*
- změna druhu bakterií v hlenu*

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- tíseň na hrudi
- zúžení dýchacích cest
- překrvení sliznice vedlejších nosních dutin*
- ucpaný nos nebo rýma
- infekce horních cest dýchacích
- bolest v krku
- zarudnutí v krku*
- vyrážka
- plynatost
- zvracení
- zvýšení hladiny enzymu v krvi (kreatinfosfokinázy v krvi)
- vysoké hodnoty jaterních enzymů podle krevního testu
- nepravidelná menstruace nebo bolest při menstruaci
- bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu*
- ušní šelest*
- překrvení ušního bubínku*
- porucha vnitřního ucha (pocit závratě nebo motání hlavy)*
- hmatná bulka v prsu*

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- abnormální menstruace zahrnující nepřítomnost menstruace, prodloužené intervaly mezi cykly, zkrácené intervaly mezi cykly nebo silnější menstruační krvácení
- zvýšení krevního tlaku
- překrvení sliznice ucha*
- zánět prsu*
- zvětšení prsu u mužů*
- změny na prsních bradavkách nebo bolest prsních bradavek*

*Nežádoucí účinky hlášené při užívání samotného ivakaftoru.

Nežádoucí účinky u dětí

Nežádoucí účinky hlášené u dětí jsou podobné jako nežádoucí účinky hlášené u dospělých a dospívajících. Nicméně zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi byly pozorovány častěji u mladších dětí než u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Orkambi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce/blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Orkambi obsahuje

Léčivými látkami jsou lumacaftor a ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lumacaftor 100 mg a ivacaftor 125 mg.

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lumacaftor 200 mg a ivacaftor 125 mg.

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety a Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety:

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: mikrokrystalická celulóza; sodná sůl kroskarmelosy; acetát-sukcinát hypromelosy; povidon (K30); natrium-lauryl-sulfát a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek Orkambi obsahuje sodík“).
- Potahová vrstva: polyvinylalkohol; oxid titaničitý (E 171); makrogol (3350); mastek; karmín (E 120); hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133) a hlinitý lak indigokarmínu (E 132).
- Potiskový inkoust: šelak; černý oxid železitý (E 172); propylenglykol a koncentrovaný roztok amoniaku.

Jak přípravek Orkambi vypadá a co obsahuje toto balení

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety

Orkambi 100 mg/125 mg potahované tablety (tablety) jsou růžové tablety oválného tvaru (o rozměrech 14 x 7,6 x 4,9 mm) s černě vytištěným označením „1V125“ na jedné straně. Přípravek Orkambi 100 mg/125 mg je dostupný v baleních obsahujících 112 potahovaných tablet (4 balení po 28 potahovaných tabletách).

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety

Orkambi 200 mg/125 mg potahované tablety (tablety) jsou růžové tablety oválného tvaru (o rozměrech 14 × 8,4 × 6,8 mm) s černě vytištěným označením „2V125“ na jedné straně. Přípravek Orkambi 200 mg/125 mg je dostupný v baleních obsahujících 28 potahovaných tablet a ve vícečetných baleních obsahujících 112 potahovaných tablet (4 balení po 28 potahovaných tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku

lumacaftorum/ivacaftorum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Orkambi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Orkambi užívat
3. Jak se přípravek Orkambi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Orkambi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Orkambi a k čemu se používá

Přípravek Orkambi obsahuje dvě léčivé látky, lumakaftor a ivakaftor. Používá se k dlouhodobé léčbě cystické fibrózy (CF) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří jsou nosiči specifické změny (nazývané mutace *F508del*), jenž ovlivňuje gen pro bílkovinu, která se označuje jako transmembránový regulátor vodivosti cystické fibrózy (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) a hraje významnou roli při regulaci toku hlenu v plicích. U lidí s touto mutací vzniká abnormální bílkovina CFTR. Buňky obsahují dvě kopie genu *CFTR*; přípravek Orkambi se používá u pacientů, kteří mají obě kopie postižené mutací *F508del* (homozygotní nosiči).

Lumakaftor a ivakaftor společně zlepšují funkci abnormální bílkoviny CFTR. Lumakaftor zvyšuje množství dostupné bílkoviny CFTR a ivakaftor pomáhá abnormální bílkovině fungovat normálnějším způsobem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vaše dítě začne přípravek Orkambi užívat

Nepoužívejte přípravek Orkambi

- jestliže je Vaše dítě alergické na lumakaftor, ivakaftor nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem předtím, než Vaše dítě užije přípravek Orkambi.

Přípravek Orkambi nemají užívat jiní pacienti než ti, **kterí mají dvě kopie mutace *F508del* v genu *CFTR*.**

Pokud Vám bylo sděleno, že má Vaše dítě onemocnění **jater nebo ledvin**, poraďte se s jeho lékařem dříve, než dítě užije přípravek Orkambi, protože může být nutné upravit dávku přípravku Orkambi.

U některých lidí užívajících přípravek Orkambi byly často pozorovány abnormální výsledky jaterních testů (stanovené z krve). Okamžitě informujte lékaře Vašeho dítěte, pokud se u Vašeho dítěte objeví kterýkoli z následujících příznaků, který může být známkou problémů s játry:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč
- Zmatenost

Lékař by měl Vašemu dítěti před užitím a v průběhu užívání přípravku Orkambi, zvláště během prvního roku, provádět vyšetření krve, aby zkontroloval funkci jater.

Respirační příhody, např. **dušnost nebo tíseň na hrudi nebo zúžení dýchacích cest**, byly u pacientů pozorovány na začátku užívání přípravku Orkambi, zvláště pokud měli pacienti zhoršenou funkci plic. Pokud Vašemu dítěti plíce fungují špatně, může lékař na začátku užívání přípravku Orkambi Vaše dítě sledovat podrobněji.

U některých pacientů léčených přípravkem Orkambi bylo pozorováno **zvýšení krevního tlaku**. V průběhu léčby přípravkem Orkambi může lékař sledovat krevní tlak Vašeho dítěte.

U některých dětí a dospívajících léčených přípravkem Orkambi nebo samotným ivakaftorem (jednou ze složek přípravku Orkambi) byla zaznamenána **abnormalita oční čočky** (zákal čočky neboli katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak. Před zahájením léčby přípravkem Orkambi a v jejím průběhu může lékař Vašemu dítěti provádět vyšetření očí.

Přípravek Orkambi se nedoporučuje u pacientů, kteří podstoupili **transplantaci orgánů**.

Děti ve věku do 2 let

Není známo, zda je přípravek Orkambi bezpečný a účinný u dětí ve věku do 2 let. Proto se přípravek Orkambi nemá u dětí ve věku do 2 let používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Orkambi

Informujte lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Zejména informujte lékaře, pokud Vaše dítě užívá kterýkoli z následujících léků:

- Antibiotika (používaná k léčbě bakteriálních infekcí), např.:
telithromycin, klarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erythromycin
- Antiepileptika (používaná k léčbě epileptických záchvatů), např.:
fenobarbital, karbamazepin, fenytoin
- Benzodiazepiny (používané k léčbě úzkosti, nespavosti [insomnie], pohybového neklidu atd.),
např.:
midazolam, triazolam
- Antimykotika (používaná k léčbě plísňových infekcí), např.:
flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol

- Imunosupresiva (používaná po transplantaci orgánů), např.:
cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- Rostlinné léky, např.:
třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)
- Antialergika (používaná k léčbě alergií a/nebo astmatu), např.:
montelukast, fexofenadin
- Antidepresiva (používaná k léčbě deprese), např.:
citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Protizánětlivé léky (používané k léčbě zánětu), např.:
ibuprofen
- Antagonisté H₂-receptorů (používané ke snížení hladiny žaludeční kyseliny), např.:
ranitidin
- Srdeční glykosidy (používané k léčbě mírného nebo středně závažného městnavého srdečního selhání nebo abnormálního srdečního rytmu, který se nazývá fibrilace síní), např.:
digoxin
- Antikoagula (používaná k předcházení vzniku krevních sraženin nebo jejich zvětšování v krvi a krevních cévách), např.:
warfarin, dabigatran
- Antikoncepce (používaná k předcházení otěhotnění):
perorální (podávaná ústy), injekční a implantabilní antikoncepce, antikoncepční náplasti; mohou obsahovat ethinylestradiol, norethindron a jiné progestogeny. Při souběžném používání s přípravkem Orkambi na ně nelze spoléhat jako na účinnou metodu kontroly početí
- Kortikosteroidy (používané k léčbě zánětu):
methylprednisolon, prednison
- Inhibitory protonové pumpy (používané k léčbě refluxní choroby a vředů):
omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Perorální antidiabetika (používaná k léčbě cukrovky typu 2):
repaglinid

U pacientů užívajících Orkambi byly hlášeny případy falešně pozitivních screeningových testů na přítomnost tetrahydrokanabinolu (THC – účinné látky obsažené v konopí) v moči. K ověření výsledků může lékař Vašeho dítěte požadovat provedení dalšího testu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

U pacientů užívajících ivakaftor, složku přípravku Orkambi, **byla hlášena závrať**, která může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud se u dítěte užívajícího přípravek Orkambi vyskytne závrať, doporučuje se, aby dítě nejezdilo na kole ani neprovádělo jiné aktivity vyžadující plnou pozornost, dokud tyto příznaky nevyzmizí.

Přípravek Orkambi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Orkambi užívá

Vždy podávejte tento přípravek Vašemu dítěti přesně podle pokynů jeho lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem.

Lékař určí správnou dávku pro Vaše dítě. Vaše dítě nesmí přestat užívat žádný z léků, které užívá, pokud k tomu jeho lékař nedá pokyn.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku pro pacienty ve věku od 2 let je uvedena v tabulce níže. Přípravek Orkambi se musí užívat ráno a večer (v intervalu 12 hodin) s jídlem s obsahem tuku.

Jsou k dispozici různé síly přípravku Orkambi podle věku dítěte a jeho tělesné hmotnosti. Zkontrolujte, zda Vašemu dítěti byla podána správná dávka (níže).

Věk, tělesná hmotnost	Přípravek	Dávka
2 až 5 let a s tělesnou hmotností menší než 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku	Jeden sáček ráno Jeden sáček večer
2 až 5 let a s tělesnou hmotností 14 kg nebo větší	Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku	Jeden sáček ráno Jeden sáček večer

Jestliže má Vaše dítě středně závažné nebo závažné problémy s funkcí jater, může lékař Vašemu dítěti dávku přípravku Orkambi snížit, protože játra Vašeho dítěte nebudou přípravek Orkambi vylučovat tak rychle jako u dětí s normální funkcí jater.

- **Středně závažné problémy s játry:** dávka může být každý druhý den snížena: dva sáčky jeden den (ráno a večer), jeden sáček další den (pouze ráno).
- **Závažné problémy s játry:** dávka může být snížena na jeden sáček denně nebo méně často.

Způsob podání

Přípravek Orkambi je určen k podání ústy.

Každý sáček je určen pouze k jednorázovému podání.

Přípravek Orkambi můžete začít svému dítěti podávat v kterémkoliv dni v týdnu.

Podání přípravku Orkambi granule Vašemu dítěti:

- Držte sáček s granulemi s odstříhací linkou nahoře.
- Mírně zatřepte sáčkem, aby se jeho obsah usadil.
- Roztrhněte nebo rozstříhnete sáček podél odstříhací linky.
- Smíchejte celý obsah sáčku s jednou čajovou lžičkou (5 ml) měkké stravy nebo tekutiny přiměřené věku. Jídlo nebo tekutina mají mít pokojovou nebo nižší teplotu. Mezi měkké pokrmy nebo tekutiny přiměřené věku patří ovocné pyré, ochucený jogurt a mléko nebo džus.
- Jakmile směs vytvoříte, okamžitě ji dítěti podejte. Pokud to není možné, podejte ji v průběhu následující hodiny po smíchání. Zajistěte, aby dítě směs ihned a beze zbytku snědlo.
- Těsně před nebo těsně po užití dávky má dítě zkonzumovat jídlo nebo svačinu s obsahem tuku (níže jsou uvedeny příklady).

Užívání přípravku Orkambi s jídlem s obsahem tuku je důležité, aby bylo dosaženo správné hladiny léku v těle. Jídla a svačiny doporučené ve směrnících pro CF nebo jídla doporučená ve standardních směrnících pro výživu obsahují odpovídající množství tuku. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují například pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Příklady dalších jídel s obsahem tuku jsou:

- sýr, plnotučné mléko, mléčné výrobky z plnotučného mléka
- maso, tučné ryby
- avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)

- nutriční (výživné) tyčinky nebo nápoje

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Orkambi, než mělo

Poradte se s lékařem Vašeho dítěte nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou tento lék a příbalovou informaci. U Vašeho dítěte se mohou objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) podat Vašemu dítěti přípravek Orkambi

Pokud od doby, kdy Vaše dítě dávku vynechalo, uplynulo méně než 6 hodin, podejte mu vynechanou dávku ihned s jídlem obsahujícím tuk. V opačném případě počkejte do doby, kdy Vaše dítě obvykle užívá další plánovanou dávku. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste svému dítěti nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) podávat Vašemu dítěti přípravek Orkambi

Podávejte svému dítěti přípravek Orkambi tak dlouho, dokud mu ho lékař doporučuje. Bez rady s lékařem s podáváním nepřestávejte. Podávejte lék stále podle pokynů lékaře, i když se Vaše dítě cítí lépe.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Nežádoucí účinky hlášené při užívání přípravku Orkambi a samotného ivakaftoru (jedna z léčivých látek přípravku Orkambi) jsou uvedeny níže a mohou se objevit při užívání přípravku Orkambi.

Mezi **závažné nežádoucí účinky** přípravku Orkambi patří zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, jaterní poškození a zhoršení již přítomného závažného onemocnění jater. Zhoršení funkce jater může mít smrtelné následky. Tyto závažné nežádoucí účinky jsou méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů).

Oznamte okamžitě lékaři Vašeho dítěte, pokud dítě vykazuje cokoli z níže uvedeného:

- bolest či nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- ztrátu chuti k jídlu
- pocit na zvracení či zvracení
- zmatenost
- tmavou moč

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- kašel s produkcí hlenu
- překrvení nosní sliznice
- dušnost
- bolest hlavy
- bolest břicha (žaludku)
- průjem
- zvýšené vylučování hlenu
- pocit na zvracení
- běžné nachlazení*
- závratě*
- změna druhu bakterií v hlenu*

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- tíseň na hrudi
- zúžení dýchacích cest
- překrvení sliznice vedlejších nosních dutin*
- ucpaný nos nebo rýma
- infekce horních cest dýchacích
- bolest v krku
- zarudnutí v krku*
- vyrážka
- plynatost
- zvracení
- zvýšení hladiny enzymu v krvi (kreatinfosfokinázy v krvi)
- vysoké hodnoty jaterních enzymů podle krevního testu
- nepravidelná menstruace nebo bolest při menstruaci
- bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu*
- ušní šelest*
- překrvení ušního bubínku*
- porucha vnitřního ucha (pocit závratě nebo motání hlavy)*
- hmatná bulka v prsu*

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- abnormální menstruace zahrnující nepřítomnost menstruace, prodloužené intervaly mezi cykly, zkrácené intervaly mezi cykly nebo silnější menstruační krvácení
- zvýšení krevního tlaku
- překrvení sliznice ucha*
- zánět prsu*
- zvětšení prsu u mužů*
- změny na prsních bradavkách nebo bolest prsních bradavek*

*Nežádoucí účinky hlášené při užívání samotného ivakaftoru.

Nežádoucí účinky u dětí

Nežádoucí účinky hlášené u dětí jsou podobné jako nežádoucí účinky hlášené u dospělých a dospívajících. Nicméně zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi byly pozorovány častěji u mladších dětí než u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Orkambi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce/sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékárníka, jak naložit s přípravky, které Vaše dítě již nepoužívá. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Orkambi obsahuje

Léčivými látkami jsou lumacaftor a ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje lumacaftor 100 mg a ivacaftor 125 mg.

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje lumacaftor 150 mg a ivacaftor 188 mg.

Dalšími složkami jsou: mikrokrytalická celulóza; sodná sůl kroskarmelosy; acetát-sukcinát hypromelosy; povidon (K30) a natrium-lauryl-sulfát (viz bod 2 „Přípravek Orkambi obsahuje sodík“)

Jak přípravek Orkambi vypadá a co obsahuje toto balení

Orkambi 100 mg/125 mg granule v sáčku jsou bílé až téměř bílé granule.

Orkambi 150 mg/188 mg granule v sáčku bílé až téměř bílé granule.

Granule jsou dodávány v sáčcích.

- Velikost balení je 56 sáčků (balení obsahuje 4 jednotlivá pouzdra, každé pouzdro obsahuje 14 sáčků).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velká Británie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV

Důvody dalšího dodatečného prodloužení registrace

Důvody dalšího dodatečného prodloužení registrace

Na základě údajů, které se objevily od udělení registrace, se výbor CHMP domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Orkambi zůstává pozitivní, ale zastává názor, že bezpečnostní profil tohoto přípravku má být důkladně sledován z následujících důvodů:

- Probíhá studie PASS s přípravkem Orkambi, jejímž cílem je vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost terapie lumakaftorem/ivakaftorem (LUM/IVA) u pacientů s cystickou fibrózou (CF). Vzhledem k tomu, že tato studie je zařazená do kategorie 1 a výsledky jsou klíčové pro vyhodnocení poměru přínosů a rizik, považuje se za správné mít zajištěné druhé prodloužení registrace.
- Existuje omezené množství údajů o expozici a údajů po uvedení přípravku na trh pro nedávno schválené indikace u pediatrických pacientů (ve věku 6-12 let a 2-5 let).
- Plánuje se studie PAES za účelem porovnání progresu onemocnění u dětí s CF, které jsou homozygotními nosiči F508del-CFT a v době zahájení léčby přípravkem Orkambi jsou ve věku 2 až 5 let, s progresí onemocnění v odpovídající spárované kohortě dětí s CF, které nebyly nikdy léčeny přípravkem Orkambi, spolu s longitudinální historickou kohortou. Očekává se, že tato studie poskytne verifikaci dopadu léčby přípravkem Orkambi na klinické výstupy (včetně dlouhodobé bezpečnosti) a na progresi onemocnění a potvrdí současné předpoklady o účinnosti a bezpečnosti.

Na základě omezeného bezpečnostního profilu přípravku Orkambi proto výbor CHMP došel k závěru, že držitel rozhodnutí o registraci má podat další žádost o prodloužení registrace za 5 let.