

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz

Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz

100 mg lumakafort (lumacaftorum) és 125 mg ivakafort (ivacaftorum) tartalmaz filmdobozként.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz

200 mg lumakafort (lumacaftorum) és 125 mg ivakafort (ivacaftorum) tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (tabletták)

Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz

Rózsaszín, ovális alakú tabletták (méretek: 14 × 7,6 × 4,9 mm), amelynek egyik oldalán az „1V125” felirat szerepel fekete jelölőfestékkel.

Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz

Rózsaszín, ovális alakú tabletták (méretek: 14 × 8,4 × 6,8 mm), amelynek egyik oldalán a „2V125” felirat szerepel fekete jelölőfestékkel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Orkambi tabletták cysticus fibrosis (CF) kezelésére javallott olyan 6 éves és idősebb betegeknél, akik a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen *F508del* mutációt hordoznak homozigóta formában (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Orkambi-t kizárólag a CF kezelésében jártas orvosok rendelhetik. Ha a beteg genotípusa nem ismert, pontos és validált genotipizálási módszert kell alkalmazni annak igazolására, hogy az *F508del* mutáció a *CFTR* gén mindkét alléljén jelen van.

## Adagolás

### **1. táblázat: Adagolási ajánlások 6 éves és idősebb betegek számára**

<b>Életkor</b>	<b>Adag</b>	<b>Napi összdózis</b>
6–11 éves	2 tabletta lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg 12 óránként	400 mg lumakaftor/ 500 mg ivakaftor
12 éves és annál idősebb	2 tabletta lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg 12 óránként	800 mg lumakaftor/ 500 mg ivakaftor

A betegek a hét bármely napján megkezdhetik a kezelést.

Ezt a gyógyszert zsírtartalmú étellel együtt kell bevenni. A zsírtartalmú ételt vagy kisétkezést közvetlenül az adag bevétele előtt vagy után kell elfogyasztani (lásd 5.2 pont).

#### *Kihagyott adag*

Ha a kihagyott adag esedékes bevételi időpontja óta kevesebb mint 6 óra telt el, be kell venni az esedékes adagot zsírtartalmú étellel együtt. Ha több mint 6 óra telt el, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy várja meg a következő esedékes adagot. Nem szabad kétszeres adagot bevenni a kihagyott adag pótlására.

#### *CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása*

Aktuálisan Orkambi-t szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás a CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban a kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, a kezelés első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni az adagot (100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 6-11 éves betegek esetén; 200 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 12 éves és idősebb betegek esetén), tekintettel a lumakaftor dinamikus egyensúlyi állapotban kialakuló indukáló hatására. Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist.

Ha több mint egy hétre megszakítják a kezelést, majd erős CYP3A-inhibitorok szedése alatt kezdik újra, akkor az adagot a kezelés újrakezdésének első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni (100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 6-11 éves betegek esetén; 200 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 12 éves és idősebb betegek esetén). Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist (lásd 4.5 pont).

## Különleges betegcsoportok

#### *Vesekárosodás*

Enyhe-közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban ( kreatinin-clearance 30 ml/perc vagy kevesebb) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeknél az adag csökkentése javasolt.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nincs tapasztalat a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, de nagyobb mértékű expozíció várható, mint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az Orkambi-t – a kezelés kockázatait és előnyeit mérlegelve – óvatosan, csökkentett adagban szabad alkalmazni (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

A májkárosodásban szenvedő betegeknél szükséges dózismódosításokat lásd a 2. táblázatban.

**2. táblázat: A dózismódosításra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő betegeknél**

Májkárosodás	Dózismódosítás	Napi összdózis
Enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium)	Nem szükséges dózismódosítás	<u>6-11 éves betegek esetén</u> 400 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor  <u>12 éves és idősebb betegek esetén</u> 800 mg lumakaftor + 500 mg ivakaftor
Közepes fokú májkárosodás (Child-Pugh B stádium)	<u>6-11 éves betegek esetén</u> Két 100 mg/125 mg-os tabletta reggel + egy 100 mg/125 mg-os tablettát este (12 órával később)  <u>12 éves és idősebb betegek esetén</u> Két 200 mg/125 mg-os tablettát reggel + egy 200 mg/125 mg-os tablettát este (12 órával később)	<u>6-11 éves betegek esetén</u> 300 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor  <u>12 éves és idősebb betegek esetén</u> 600 mg lumakaftor + 375 mg ivakaftor
Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium)	<u>6-11 éves betegek esetén</u> Egy 100 mg/125 mg-os tablettát reggel + egy 100 mg/125 mg-os tablettát este (12 órával később) vagy csökkentett napi adag  <u>12 éves és idősebb betegek esetén</u> Egy 200 mg/125 mg-os tablettát reggel + egy 200 mg/125 mg-os tablettát este (12 órával később) vagy csökkentett napi adag	<u>6-11 éves betegek esetén</u> 200 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor vagy csökkentett napi adag  <u>12 éves és idősebb betegek esetén</u> 400 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor vagy csökkentett napi adag

#### Gyermekek és serdülők

Az Orkambi biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

#### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy a tablettát egészben kell lenyelni. A beteg ne rágja össze, ne törje el, és ne oldja fel a tablettákat.

#### 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### CF-ban szenvedő betegek, akik a *CFTR* génen az *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozzák

A lumakaftor/ivakaftor nem hatásos azoknál a CF-ban szenvedő betegeknél, akik az egyik allélen *F508del* mutációt, a másik allélen pedig olyan mutációt hordoznak, amely várhatóan a *CFTR* termelés hiányát vagy az ivakaftorral szembeni *in vitro* rezisztenciát eredményez (lásd 5.1 pont).

##### CF-ban szenvedő betegek, akik a *CFTR* génen kapuzási (III. csoportú) mutációt hordoznak

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt nem vizsgálták olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik kapuzási (III. csoportú) mutációt hordoznak a *CFTR* gén egyik alléljén, a másik allélen előforduló *F508del* mutációval együtt vagy anélkül. Mivel az ivakaftor-expozíció igen jelentős mértékben csökken, ha lumakaftorral kombinációban adják, ezért ezeknél a betegeknél lumakaftor/ivakaftor-kombináció nem alkalmazható.

##### Légzőszervi mellékhatások

Légzőszervi mellékhatások (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe, bronchospasmus és kóros légzés) gyakrabban fordultak elő a lumakaftor/ivakaftor-terápia megkezdésekor. Azoknál a betegeknél, akiknél az erőltetett kilégzési másodperctérfogat várt százalékos értéke (ppFEV<sub>1</sub>) 40 alatt volt, gyakrabban észleltek súlyos légzőszervi tüneteket, amelyek a gyógyszer abbahagyásához vezethetnek. Kevés a klinikai tapasztalat az olyan betegekkal, akiknél a ppFEV<sub>1</sub> 40 alatti, ezért ezeknél a betegeknél további ellenőrzés javasolt a terápia megkezdésekor (lásd 4.8 pont). Néhány betegnél a FEV<sub>1</sub> átmeneti csökkenését is megfigyelték a lumakaftor/ivakaftor-terápia megkezdését követően. Olyan betegeknél, akiknél pulmonalis exacerbatio zajlik, nincs tapasztalat a lumakaftor/ivakaftor-kezelés bevezetésével kapcsolatban, ezért a kezelés megkezdése pulmonalis exacerbatióban szenvedő betegeknél nem javasolt.

##### A vérnyomásra gyakorolt hatás

Vérnyomás-emelkedést figyeltek meg néhány, lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegnél. A vérnyomást rendszeres időközönként minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés alatt (lásd 4.8 pont).

##### Előrehaladott májbetegségben szenvedő betegek

CF-ban szenvedő betegeknél fennállhat májfunkciózavar, az előrehaladott májbetegséget is beleértve. A májfunkció romlásáról számoltak be előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél. A májfunkció dekompenzálódásáról – a halálos kimenetelű májelégtelenséget is beleértve – számoltak be olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik portalis hipertenzióval járó, eleve fennálló cirrhosisban szenvedtek, és lumakaftor/ivakaftor-kombinációt kaptak. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan, és csak akkor alkalmazható, ha a kezelés előnyei várhatóan meghaladják a kockázatokat. Amennyiben a lumakaftor/ivakaftor-kombinációt ilyen betegeknél alkalmazzák, a beteget szorosan ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés megkezdését követően, és az adagot csökkenteni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

##### Hepatobiliaris mellékhatások

Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelésben részesülő CF-ban szenvedő betegeknél emelkedett transzaminázszintekről gyakran számoltak be. Bizonyos esetekben ez az emelkedés a szérum összbilirubinszintjének egyidejű emelkedésével járt. A transzaminázszintek megemelkedését gyakrabban figyelték meg pediátriai, mint felnőtt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Mivel májkárosodás társulása nem zárható ki, javasolt a májfunkciós paraméterek (GOT [ALAT], GPT [ASAT] és bilirubin) ellenőrzése a lumakaftor/ivakaftor-kombináció megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében

emelkedett GOT (ALAT), GPT (ASAT) vagy bilirubin-érték szerepel, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés.

A GOT (ALAT) vagy GPT (ASAT) jelentős mértékű, emelkedett bilirubinszinttel együtt vagy anélkül jelentkező emelkedése (a GOT [ALAT] vagy a GPT [ASAT] meghaladja a normál tartomány felső határának [upper limit of normal, ULN] 5-szörösét, vagy a GOT [ALAT] vagy GPT [ASAT] meghaladja az ULN 3-szorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét és/vagy klinikai sárgaság) esetén a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagolását abba kell hagyni, és a laboratóriumi paramétereket az eltérések rendeződéséig gyakran ellenőrizni kell. A lehetséges okokat alaposan ki kell vizsgálni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a klinikai progresszió tekintetében. A transzaminázok emelkedett szintjének rendeződése után mérlegelni kell az adagolás újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Gyógyszerkölsönhatások

#### *CYP3A-szubsztrátok*

A lumakaftor a CYP3A erős induktora. Szenzitív CYP3A4-szubsztrátokkal vagy szűk terápiás indexű CYP3A- szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transdermalis és implantálható fogamzásgátlók) Orkambi-val együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszernek (lásd 4.5 pont).

#### *Erős CYP3A-induktorok*

Az ivakaftor a CYP 3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja. Ezért együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal (például rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazása során óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Cataracta

A látást nem befolyásoló, nem veleszületett lencsehomály eseteiről számoltak be lumakaftor/ivakaftor-kombinációval és ivakaftor-monoterápiával kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők voltak jelen (például kortikoszteroidok alkalmazása és sugárexpozíció), az ivakaftornak tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont). Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelést megkezdő gyermek- és serdülőkorú betegeknél javasolt a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot, majd azt követően kontrollvizsgálatokat végezni.

### Szervtranszplantáción átesett betegek

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt nem vizsgálták olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért transzplantált betegeknél nem javasolt az alkalmazása. Az immunszuppresszív szerekekkel előforduló kölcsönhatásokat illetően lásd 4.5 pont.

### Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az expozíció és a javallott adagok alapján az interakciós profil az összes hatáserősség és gyógyszerforma esetében azonosnak tekinthető.

Monoterápiában alkalmazva a lumakaftor erős induktora, az ivakaftor pedig gyenge inhibitora a CYP3A izoenzimnek. Fennáll a lehetősége, hogy más gyógyszerek a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva befolyásolják annak hatását, és a lumakaftor/ivakaftor-kombináció is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

### Az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor-kombinációra gyakorolt lehetséges hatása

#### *CYP3A-inhibitorok*

A lumakaftor/ivakaftor itrakonazollal, egy erős CYP3A-inhibitorral együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a lumakaftor-expozíciót, az ivakaftor-expozíciót azonban 4,3-szeresére emelte. A lumakaftor CYP3A-izoenzimre gyakorolt indukáló hatása miatt nem várható, hogy CYP3A-inhibitor együttes alkalmazáskor dinamikus egyensúlyi állapotban olyan mértékben emelkedne a nettó ivakaftor-expozíció, mint amikor lumakaftor nélkül, az ivakaftor-monoterápiára vonatkozó jóváhagyott adagban, vagyis 12 óránként 150 mg-os adagban alkalmazzák.

Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor-kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban a lumakaftor/ivakaftor-kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, az adagot módosítani kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepes vagy gyenge hatású CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazáskor dózismódosításra nincs szükség.

#### *CYP3A-induktorok*

A lumakaftor/ivakaftor rifampicinnel, egy erős CYP3A-induktorral együtt történő alkalmazása minimális hatást gyakorolt a lumakaftor-expozícióra, ugyanakkor 57%-kal csökkentette az ivakaftor-expozíciót (AUC). Ezért a lumakaftor/ivakaftor-kombináció erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepes vagy gyenge CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazáskor dózismódosításra nincs szükség.

### A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatása

#### *CYP3A-szubsztrátok*

A lumakaftor a CYP3A erős induktora. Az ivakaftor monoterápiában alkalmazva a CYP3A gyenge inhibitora. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett terápia várható nettó hatása a CYP3A erős indukálása. Ezért lumakaftor/ivakaftor-kombináció és CYP3A-szubsztrátok egyidejű alkalmazása csökkentheti ezen szubsztrátok expozícióját (lásd 4.4 pont).

#### *P-gp-szubsztrátok*

*In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a lumakaftor a P-gp-t egyaránt képes gátolni és indukálni is. Ezenkívül egy klinikai vizsgálat, melyet ivakaftor-monoterápia alkalmazásával végeztek, azt mutatta, hogy az ivakaftor a P-gp gyenge inhibitora. Ezért a lumakaftor/ivakaftor-kombináció és P-gp-szubsztrátok (például digoxin) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja ezen szubsztrátok expozícióját.

#### *CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátok*

A CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátokat *in vivo* nem vizsgálták. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a lumakaftor indukálni képes a CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-izoenzimet, ugyanakkor *in vitro* a CYP2C8- és CYP2C9-izoenzim gátlását megfigyelték. Ezenkívül *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-izoenzimet. Ezért a lumakaftor/ivakaftor egyidejű

alkalmazása módosíthatja (vagyis akár növelheti, akár csökkentheti) a CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok expozícióját, csökkentheti a CYP2C19-szubsztrátok expozícióját, és jelentősen csökkentheti a CYP2B6-szubsztrátok expozícióját.

#### A lumakaftor/ivakaftor transzporterekkel való kölcsönhatásának lehetősége

*In vitro* kísérletek azt igazolták, hogy a lumakaftor szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Az Orkambi együttes alkalmazása a BCRP-t gátló gyógyszerekkel növelheti a plazma lumakaftor-koncentrációját. A lumakaftor gátolja a szerves anion transzporter (organic anion transporter, OAT) 1-et és 3-at. A lumakaftor és az ivakaftor a BCRP inhibitorai. Az Orkambi együttes alkalmazása az OAT1/3 és BCRP transzport szubsztrátjaival emelheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját. A lumakaftor és az ivakaftor nem inhibitorai az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak és a szerves kation transzporter (organic cation transporter, OCT) 1-nek és 2-nek. Az ivakaftor nem inhibitora az OAT1 és az OAT3 transzporternek.

#### Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős kölcsönhatások

A 3. táblázat mutatja be a lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekre gyakorolt igazolt vagy várható hatását, illetve az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor-kombinációra gyakorolt hatását. A 3. táblázatban közölt információk nagyrészt *in vitro* vizsgálatokból származnak. A 3. táblázatban a „Klinikai megjegyzés” alatt szereplő ajánlások az interakciós vizsgálatokon, a klinikai jelentőségen, illetve az eliminációs anyagcsereutak alapján várt interakciókon alapulnak. A klinikailag legfontosabb kölcsönhatások vannak elsőként felsorolva.

#### **3. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős kölcsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>A klinikailag legfontosabb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</b>		
<b>Allergia elleni szerek:</b>		
montelukaszt	LUM, IVA ↔	
	Montelukaszt ↓ A CYP3A/2C8/2C9 LUM általi indukálása miatt	A montelukaszt adagjának módosítása nem szükséges. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt történő alkalmazásakor szükség szerinti megfelelő klinikai ellenőrzés végzendő. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a montelukaszt-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
fexofenadin	LUM, IVA ↔	
	Fexofenadin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a fexofenadin adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a fexofenadin-expozíciót.



Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Antibiotikumok:</b> klaritromicin, telitromicin	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A klaritromicin, telitromicin általi gátlása miatt	Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor-kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás klaritromicin vagy telitromicin alkalmazásának megkezdésekor.
	Klaritromicin, telitromicin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Ha aktuálisan klaritromicint vagy telitromicint szedő betegnél lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazását kezdik meg, akkor a lumakaftor/ivakaftor adagját napi egy tablettára kell csökkenteni a kezelés első hetében.  Megfontolandó ezen antibiotikumok helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a klaritromicin- és telitromicin-expozíciót, ami mérsékelheti ezek hatásosságát.
eritromicin	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A eritromicin általi gátlása miatt	Eritromicinnel együtt történő alkalmazás esetén nincs szükség a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagjának módosítására.
	Eritromicin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Megfontolandó az eritromicin helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti az eritromicin-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Antikonvulzív szerek:</b> karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A ezen antikonvulzív szerek általi indukálása miatt	
	Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antikonvulzív szerekkel nem ajánlott. Jelentős mértékben csökkenhet az ivakaftor és az antikonvulzív szer expozíciója, ami mindkét hatóanyag hatásosságát mérsékelheti.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Antifungális szerek:</b> itrakonazol*, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A ezen antifungális szerek által gátlása miatt	Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor-kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás ezen antifungális szerek alkalmazásának megkezdésekor.
	Itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Ha aktuálisan ezeket az antifungális szereket szedő betegnél lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazását kezdik meg, akkor a lumakaftor/ivakaftor adagját napi egy tablettára kell csökkenteni a kezelés első hetében.
	Poszakonazol ↓ Az UGT LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antifungális szerekkel nem ajánlott. Ha ilyen gyógyszerek szükségesek, a beteg szoros ellenőrzése szükséges a reaktiválódó gombás fertőzés tekintetében. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen antifungális szerek expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
flukonazol	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A flukonazol által gátlása miatt	Flukonazollal együtt történő alkalmazás esetén nincs szükség a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagjának módosítására.
	Flukonazol ↓ A LUM általi indukció miatt; a flukonazol elsősorban renalis excretio útján, változatlan formában ürül, erős induktorok alkalmazása mellett azonban a flukonazol-expozíció kismértékű csökkenését figyelték meg	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a flukonazol magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a flukonazol-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Gyulladásgátlók:</b> ibuprofén	LUM, IVA ↔  Ibuprofén ↓ A CYP3A/2C8/2C9 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez az ibuprofén magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor- kombináció csökkentheti az ibuprofén-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Antimikobakteriális szerek:</b> rifabutin, rifampicin*, rifapentin	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A antimikobakteriális szerek általi indukálása miatt  Rifabutin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt   Rifampicin, rifapentin ↔	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antimikobakteriális szerekkel nem ajánlott. Az ivakaftor-expozíció csökkent lesz, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor-kombináció hatásosságát.  A kívánt klinikai hatás eléréséhez a rifabutin magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor- kombináció csökkentheti a rifabutin-expozíciót, ami mérsékelheti a rifabutin hatásosságát.
<b>Benzodiazepinek:</b> midazolám, triazolám	LUM, IVA ↔  Midazolám, triazolám ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel a benzodiazepinekkel nem ajánlott. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a midazolám és a triazolám expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Hormonális fogamzásgátlók:</b> etinilösztadiol, noretindron és egyéb progesztogének	etinilösztadiol, noretindron és egyéb progesztogének ↓ A CYP3A/UGT LUM általi indukálása miatt	A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transzdermalis és implantálható fogamzásgátlók lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszernek. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen hormonális fogamzásgátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Immunszuppresszív szerek:</b> ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz (szervtranszplantáció után alkalmazzák)	LUM, IVA ↔  Ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az immunszuppresszív szerekkel nem ajánlott. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen immunszuppresszív szerek expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció szervtranszplantáción átesett betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták.
<b>Protonpumpa-gátlók:</b> ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	LUM, IVA ↔  Ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a protonpumpa-gátlók magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen protonpumpa-gátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Gyógynövények:</b> Közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A közönséges orbáncfű általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása közönséges orbáncfűvel nem ajánlott. Az ivakaftor-expozíció csökkent lesz, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor-kombináció hatásosságát.
<b>Egyéb, klinikailag fontos egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</b>		
<b>Antiarritmiás szerek:</b> digoxin	LUM, IVA ↔  Digoxin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Ellenőrizni kell a digoxin szérumkoncentrációját, és a kívánt klinikai hatás eléréséhez titrálni kell az adagot. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a digoxin-expozíciót.

<b>Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:</b>		
<b>Hatóanyag neve</b>	<b>Hatás</b>	<b>Klinikai megjegyzés</b>
<b>Antikoagulánsok:</b> dabigatrán	LUM, IVA ↔  Dabigatrán ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt történő alkalmazás esetén megfelelő klinikai ellenőrzés szükséges. A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a dabigatrán adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a dabigatrán-expozíciót.
warfarin	LUM, IVA ↔  Warfarin ↑ vagy ↓ A CYP2C9 LUM általi potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Amennyiben warfarin és lumakaftor/ivakaftor-kombináció együttes alkalmazása szükséges, ellenőrizni kell a nemzetközi normalizált arányt (international normalised ratio, INR). A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a warfarin-expozíciót.
<b>Antidepresszánsok:</b> citaloprámm, eszscitaloprámm, szertralin	LUM, IVA ↔  Citaloprámm, eszscitaloprámm, szertralin ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez az antidepresszánsok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen antidepresszánsok expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
bupropion	LUM, IVA ↔  Bupropion ↓ A CYP2B6 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a bupropion magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a bupropion expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Szisztémás kortikoszteroidok:</b> metilprednizolon, prednizon	LUM, IVA ↔  Metilprednizolon, prednizon ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a szisztémás kortikoszteroidok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a metilprednizolon és a prednizon expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>H2-blokkolók:</b> ranitidin	LUM, IVA ↔  Ranitidin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a ranitidin adagjának módosítására lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a ranitidin-expozíciót.
<b>Oralis antidiabetikumok:</b> repaglinid	LUM, IVA ↔  Repaglinid ↓ A CYP3A/2C8 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a repaglinid magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a repaglinid expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

Megjegyzés: ↑ = növekszik, ↓ = csökken, ↔ = nem változik; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

\* Klinikai interakciós vizsgálatok alapján. Az összes egyéb bemutatott interakció elméleti alapon előre jelzett interakció.

#### *Álpozitív THC-vizeletvizsgálat*

Orkambi-kezelésben részesülő betegeknél a vizeletből végzett tetrahidrokannabinol- (THC) szűrővizsgálat álpozitív eredményének eseteiről számoltak be. Az eredmények igazolására más megerősítő vizsgálatomódszer alkalmazása mérlegelendő.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A lumakaftor/ivakaftor-kombináció terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. A lumakaftorral és ivakaftorral végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fejlődési és reprodukív toxicitás tekintetében, míg a lumakaftor alkalmazása mellett – csak az anyaállatra nézve toxikus dózisok mellett – észleltek hatásokat (lásd 5.3 pont). A lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha az anya klinikai állapota szükségessé teszi a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelést.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ivakaftor és/vagy lumakaftor és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok azt igazolták, hogy a lumakaftor és az ivakaftor egyaránt kiválasztódik a laktáló nőtény patkányok tejébe. Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A lumakaftor/ivakaftor alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

## Termékenység

A lumakaftor és/vagy ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A lumakaftor hím és nőtény patkányoknál nem befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat. Az ivakaftor hím és nőtény patkányoknál károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Orkambi hatóanyagainak egyike, az ivakaftor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftor szédülést okozhat (lásd 4.8 pont).

Szédülést tapasztaló betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a tünet elmúlásáig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: dyspnoe (14,0% a placebo mellett tapasztalt 7,8%-kal szemben), hasmenés (11,0% a placebo mellett tapasztalt 8,4%-kal szemben) és hányinger (10,2% a placebo mellett tapasztalt 7,6%-kal szemben).

A súlyos mellékhatások hepatobiliaris események voltak, például a transzaminázszintek megemelkedése, cholestaticus hepatitis és hepaticus encephalopathia.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be a 12 éves és idősebb betegek 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálataiban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat), valamint a *CFTR* génen *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó 6-11 éves betegek 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatában (7. vizsgálat) tapasztalt mellékhatásokat, melyek felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerint történt. A 4. táblázat az önmagában adott ivakaftor mellett tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza. A mellékhatások osztályozása a MedDRA gyakorisági besorolását követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**4. táblázat: Mellékhatások lumakaftor/ivakaftor-kombinációval és önmagában adott ivakaftorral kezelt betegeknél**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nagyon gyakori	Nasopharyngitis*
	gyakori	Felső légúti fertőzés, rhinitis
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	Hypertonia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés*
	nem gyakori	Hepaticus encephalopathia <sup>†</sup>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	Fülfájás*, kellemetlen érzés a fülben*, tinnitus*, a dobhártya hyperaemiája*, vestibularis zavar*
	nem gyakori	Pangó váladék a fülben*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Orrdugulás, dyspnoe, produktív köhögés, fokozott köpetürítés
	gyakori	Kóros légzés, oropharyngealis fájdalom, pangó váladék a melléküregekben*, rhinorrhoea, belövellt garat*, bronchospasmus
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Hasi fájdalom*, felhasi fájdalom, hasmenés, hányinger
	gyakori	Flatulencia, hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	A transzaminázszintek emelkedése
	nem gyakori	Cholestaticus hepatitis <sup>‡</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	Bőrkiütés
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	gyakori	Rendszertelen menstruáció, dysmenorrhoea, metrorrhagia, csomó az emlőben*
	nem gyakori	Menorrhagia, amenorrhoea, polymenorrhoea, emlőgyulladás*, gynaecomastia*, az emlőbimbó rendellenessége*, az emlőbimbó fájdalma*, oligomenorrhoea
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	nagyon gyakori	Baktériumok jelenléte a köpetben*
	gyakori	A vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje
	nem gyakori	Vérnyomás-emelkedés

\*Ivakaftor-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatok során a betegeknél megfigyelt mellékhatások és gyakoriságaik.

<sup>†</sup> 738-ból 1 beteg

<sup>‡</sup> 738-ból 2 beteg

A hosszú távú, gyógyszerváltással végzett (ún. „rollover”) biztonságossági és hatásossági vizsgálat (3. vizsgálat) során további legfeljebb 96 héten át lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt 1029, 12 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegből származó biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatok során tapasztaltakhoz (lásd 5.1 pont).

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

##### *Hepatobiliaris mellékhatások*

Az 1. és 2. vizsgálat során az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) előfordulási gyakorisága a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél rendre 0,8%, 2,0% és 5,2%, míg placebóval kezelt betegeknél 0,5%, 1,9% és 5,1% volt. A transzaminázokkal összefüggő mellékhatások incidenciája 5,1% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél, és 4,6% azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak. Hét betegnél, akik lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelésben részesültek, a májjal kapcsolatos súlyos mellékhatások léptek fel emelkedett transzamináz-értékekkel, köztük 3 betegnél egyidejűleg az összbilirubinszint is emelkedett volt. A



lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazásának abbahagyása után a májfunkciós értékek minden betegnél visszatértek a kiindulási értékre vagy jelentős mértékben javultak (lásd 4.4 pont).

A placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatok során 7 olyan, lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt beteg közül, akiknél eleve cirrhosis és/vagy portalis hypertensio állt fenn, egy betegnél romló májfunkciót figyeltek meg emelkedett GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) és bilirubinszint, valamint hepaticus encephalopathia mellett. Ez a nemkívánatos esemény az adagolás megkezdésétől számított 5 napon belül lépett fel, és a lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazásának abbahagyását követően rendeződött (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően a májfunkció dekompenzációjának – a halálos kimenetelű májelégtelenséget is beleértve – eseteiről számoltak be olyan CF-ban szenvedő betegnél, akik portalis hypertensióval járó, eleve fennálló cirrhosisban szenvedtek, és lumakaftor/ivakaftor-kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

#### *Légzőszervi mellékhatások*

Az 1. és 2. vizsgálat során a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe, bronchospasmus és kóros légzés) 26,3% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek, ezzel szemben 17,0% volt azoknál a betegnél, akik placebót kaptak. Ezek a mellékhatások nagyobb gyakorisággal fordultak el azoknál a betegeknek, akiknél alacsonyabb volt a kezelés előtti FEV<sub>1</sub>. A nemkívánatos eseményeknek körülbelül kétharmada a kezelés első hetében kezdődött, és a legtöbb betegnél az adagolás megszakítása nélkül rendeződött. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepes intenzitású volt, nem volt súlyos, és nem eredményezte a kezelés abbahagyását (lásd 4.4 pont).

Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű, IIIb fázisú klinikai vizsgálatban (5. vizsgálat), melyet 46, 12 éves és idősebb, előrehaladott tüdőbetegségben (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 29,1 (tartomány: 18,3-42,0)] szenvedő beteg bevonásával végeztek, a légzőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága 65,2% volt. Abban a 28 betegből álló alcsoportban, akiknél a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását teljes adagban (2 tabletta 12 óránként) kezdték meg, 71,4% volt az előfordulási gyakoriság, míg annál a 18 betegnél, akiknél a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását csökkentett adagban (1 tabletta 12 óránként legfeljebb 2 hétig, majd teljes dózissra emelve) kezdték meg, 55,6% volt az előfordulási gyakoriság. Azok közül a betegek közül, akiknél teljes dózisban kezdték meg a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását, egy betegnél súlyos légzőrendszeri mellékhatás lépett fel, három betegnél a későbbiekben csökkentették a dózist, és három beteg abbahagyta a kezelést. Azoknál a betegeknek, akiknél fél adaggal kezdték el a kezelést, súlyos légzőrendszeri mellékhatás, dóziscsökkentés vagy a kezelés abbahagyása nem fordult elő (lásd 4.4 pont).

#### *Menstruációs zavarok*

Az 1. és 2. vizsgálat során a menstruációs zavarok összesített előfordulási gyakorisága (amenorrhoea, dysmenorrhoea, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, metrorrhagia, oligomenorrhoea és polymenorrhoea) 9,9 % volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt nőbetegeknek és 1,7% a placebóval kezelt nőknél. Ezek a menstruációval kapcsolatos tünetek gyakrabban léptek fel a hormonális fogamzásgátlót szedő nőbetegek alcsoportjában (25,0%), mint azoknál, akik nem szedtek hormonális fogamzásgátlókat (3,5%) (lásd 4.5 pont). Ezek a reakciók többnyire enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak, és nem voltak súlyosak. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek ezeknek a reakcióknak körülbelül kétharmada rendeződött, medián időtartamuk 10 nap volt.

#### *Emelkedett vérnyomás*

Az 1. és 2. vizsgálat során a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegek 0,9%-ánál (7/738) számoltak be emelkedett vérnyomással kapcsolatos mellékhatásokról (például hypertonia, emelkedett vérnyomás), míg a placebóval kezelt betegek egyikénél sem.

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm, diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 3,1 Hgmm, míg az átlagos diasztolés vérnyomása 1,8 Hgmm volt. A placebo-kezelésben részesült betegeknek (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm,

diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 0,9 Hgmm, és az átlagos diasztolés vérnyomásé szintén 0,9 Hgmm volt.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább két alkalommal 140 Hgmm-t meghaladó szisztolés vérnyomást vagy 90 Hgmm-t meghaladó diasztolés vérnyomást észleltek, sorrendben 3,4%, illetve 1,5% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknel, szemben a placebo-kezelésben részesült betegeknel tapasztalt 1,6%-os, illetve 0,5%-os arányokkal (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A biztonságossági adatokat 60, 2–5 éves (8. vizsgálat), 161, 6–11 éves (6. és 7. vizsgálat), valamint 194, 12–17 éves, CF-ban szenvedő betegnél gyűjtötték, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozták, és akik klinikai vizsgálatokban lumakaftor/ivakaftor-kombinációt kaptak. Az 1. és 2. vizsgálatba 12–17 éves betegeket vontak be.

A biztonságossági profil ezeknél a gyermek- és serdülőkorú betegeknel általában megfelelt a felnőtt betegeknel tapasztaltaknak.

Egy 96 hetes, „rollover” kiterjesztett vizsgálatból – amelyet 57, 2 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek bevonásával végeztek – származó hosszú távú biztonságossági adatok általában összhangban voltak a megelőző 24 hetes vizsgálatokkal, amelyet 2-5 éves betegek bevonásával végeztek (8. vizsgálat), valamint a 6-11 éves betegeknel kapott biztonságossági adatokkal.

Egy 96 hetes, „rollover” kiterjesztett vizsgálatból – amelyet 239, 6 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek bevonásával végeztek (9. vizsgálat) – származó hosszú távú biztonságossági adatok általában összhangban voltak a megelőző 24 hetes vizsgálatokkal, amelyeket 6–11 éves betegek bevonásával végeztek (6. és 7. vizsgálat).

#### *Kiválasztott mellékhatások ismertetése 6-11 éves betegek körében*

##### Hepatobiliaris mellékhatások

Az 58, 6–11 éves beteg bevonásával végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (6. vizsgálat) az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) előfordulási gyakorisága rendre 5,3%, 8,8% és 19,3% volt. Az összbilirubinszint egyetlen betegnél sem haladta meg az ULN 2-szeresét. A lumakaftor/ivakaftor adagolását sikerült fenntartani vagy megszakítását követően újraindítani minden olyan betegnél, akinél a transzaminázszintek emelkedése fordult elő, egy beteget kivéve, aki végleg abbahagyta a kezelést.

A 204, 6-11 éves beteg bevonásával végzett 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban (7. vizsgálat) az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) előfordulási gyakorisága a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknel rendre 1,0%, 4,9% és 12,6%, míg a placebóval kezelt betegeknel 2,0%, 3,0% és 7,9% volt. Az összbilirubinszint egyetlen betegnél sem haladta meg az ULN 2-szeresét. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt csoportjában két beteg, és a placebo-csoportban szintén két beteg hagyta abba végleg a kezelést a transzaminázszintek emelkedése miatt.

##### Légzőszervi mellékhatások

Az 58, 6–11 éves beteg (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 91,4) bevonásával végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (6. vizsgálat) a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága 6,9% (4/58) volt.

A 6–11 éves betegek (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 89,8) bevonásával végzett 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban (7. vizsgálat) a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága 18,4% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknel, ezzel szemben 12,9% volt azoknál a betegeknel, akik placebót kaptak. A terápia megkezdése után a ppFEV<sub>1</sub>-érték csökkenését figyelték meg az adag beadása után végzett sorozatos légzésfunkciós

vizsgálatok során. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél az adag beadása előtt mért értékhez képest az adag beadása után 4-6 órával mért érték abszolút változása az 1. napon -7,7, a 15. napon pedig -1,3 volt. Az adag beadása utáni csökkenés a 16. hétre megszűnt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A lumakaftor/ivakaftor túladagolása esetén nincs specifikus antidotum. A túladagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, melyekbe beletartozik az életfunkciók ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

A szupraterápiás dózis adagolásának időszakában a terápiás dózis adagolásának időszakához képest fokozott, 5%-os vagy afeletti előfordulási gyakorisággal jelentkező mellékhatások a következők voltak: fejfájás, generalizált bőrkütiés és emelkedett transzaminázszint.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: A légzőrendszerre ható egyéb készítmények; ATC kód: R07AX30

#### Hatásmechanizmus

A CFTR fehérje egy klorid-csatorna, amely több szerv epithelialis sejtjeinek felszínén megtalálható. A *F508del* mutáció többféle módon befolyásolja a CFTR fehérjét, elsősorban a cellularis feldolgozást és transzportot károsítja, ami csökkenti a CFTR mennyiségét a sejt felszínén. A sejt felszínre elérő kis mennyiségű *F508del*-CFTR fehérjét alacsony csatornanyitási valószínűség jellemzi (károsodott a csatorna kapuzási funkciója). A lumakaftor közvetlenül az *F508del*-CFTR-re hatva korrigálja a CFTR működését azáltal, hogy javítja a cellularis feldolgozást és transzportot, növelve ezzel a működő CFTR mennyiségét a sejt felszínén. Az ivakaftor potenciálja a CFTR-t, ami a sejt felszíni CFTR fehérje csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűségének növelésével elősegíti a fokozott kloridtranszportot. A lumakaftor és az ivakaftor együttes hatásának köszönhetően megnövekszik a sejt felszíni *F508del*-CFTR mennyisége és javul a működése, ami fokozott kloridion-transzportot eredményez. Nem ismert a pontos mechanizmus, amellyel a lumakaftor javítja a *F508del*-CFTR cellularis feldolgozását és transzportját, illetve amellyel az ivakaftor potenciálja az *F508del*-CFTR-t.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások*

A verejték kloridszintjében az önmagában alkalmazott lumakaftor, illetve az ivakaftorral kombinációban alkalmazott lumakaftor hatására létrejövő változást egy kettős-vak, placebokontrollos II. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket vontak be. Ebben a vizsgálatban 10, (a *F508del*-CFTR mutációt homozigóta formában hordozó) beteg fejezte be az önmagában, 12 óránként adott 400 mg lumakaftorral 28 napon át végzett kezelést, amelyet ezt követően 250 mg ivakaftor 12 óránkénti, további 28 napon át történő alkalmazásával egészítettek ki, és 25, (az *F508del* mutáció homozigóta vagy heterozigóta formáját hordozó) beteg fejezte be a placebóval végzett kezelést. A 12 óránként önmagában adott 400 mg lumakaftorral, illetve placebóval végzett kezelés közötti különbség, melyet a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetéhez képest a 28. napra bekövetkezett átlagos változás alapján értékelték, statisztikailag szignifikáns, -8,2 mmol/l (95%-os CI: -14, -2) volt. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelés közötti különbség, melyet a verejték

kloridszintjében a vizsgálat kezdetéhez képest az 56. napra bekövetkezett átlagos változás alapján értékelték, statisztikailag szignifikáns, -11 mmol (95%-os CI: -18, -4) volt.

A 7. vizsgálatban (lásd: Klinikai hatásosság és biztonságosság), amelybe olyan 6-11 éves betegeket vontak be, akik *F508del-CFTR* mutációt hordoztak homozigóta formában, a verejték kloridszintjében a 24. hétre placebohoz képest bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség (legkisebb négyzetösszegek átlaga) -24,9 mmol/l volt (névleges  $P < 0,0001$ ). A verejték kloridszintjében a 15. napra, illetve a 4. hétre a placebohoz képest bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség (legkisebb négyzetösszegek átlaga) -20,8 mmol/l volt (95%-os CI: -23,4, -18,2; névleges  $P < 0,0001$ ).

#### *A FEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett változások*

A kettős-vak, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálatban, amelybe CF-ban szenvedő 18 éves és idősebb beteget vontak be, az önmagában vagy ivakaftorral kombinációban adott lumakaftor hatására a ppFEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett változásokat is értékelték. A 12 óránként önmagában adott 400 mg lumakaftorral és placeboval végzett kezelés közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás formájában értékelve -4,6 százalékpont (95%-os CI: -9,6, 0,4) volt a vizsgálat kezdetétől a 28. napig, 4,2 százalékpont (95%-os CI: -1,3, 9,7) a vizsgálat kezdetétől az 56. napig és 7,7 százalékpont (95%-os CI: 2,6, 12,8; statisztikailag szignifikáns) a 28. naptól az 56. napig (miután a lumakaftor-monoterápiát ivakaftorral egészítették ki).

#### *A szívfrekvencia csökkenése*

A 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatok során a kiindulási értékhez képest 6 ütés/perces maximális csökkenést figyeltek meg az átlagos szívfrekvenciában az 1. napon és a 15. napon, az adag beadása után nagyjából 4-6 óra elteltével. Ezekben a vizsgálatokban a 15. nap után nem ellenőrizték a szívfrekvenciát az adag beadása utáni időszakban. A 4. héttől az adag beadása előtti átlagos szívfrekvenciában bekövetkezett csökkenés 1-2 ütés/perc között mozgott a kiindulási értékhez képest a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél. Azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akiknél a kezelés alatt 50 ütés/perc alatti szívfrekvencia fordult elő, 11% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél, míg a placeboval kezelt betegeknél 4,9% volt.

#### *A szív elektrofiziológiája*

A QT-szakasz részletes klinikai vizsgálatában, melynek során napi egyszer 600 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor vagy napi egyszeri 1000 mg lumakaftor/12 óránként 450 mg ivakaftor alkalmazását vizsgálták, nem figyeltek meg számottevő változást a QTc-intervallumban vagy a vérnyomásban.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő, a CFTR génen F508del mutáció homozigóta formáját hordozó betegekkal végzett vizsgálatok*

A lumakaftor/ivakaftor hatásosságát a *CFTR* génen a *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegeknél két randomizált, kettős-vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat során értékelték, melybe 1108, klinikailag stabil állapotú CF-ban szenvedő beteget vontak be, akik közül 737 beteget randomizáltak lumakaftor/ivakaftor-kombinációra, és kezeltek ezzel a kombinációval. A betegeket mindkét vizsgálatban 1:1 arányban randomizálták naponta egyszer 600 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránkénti vagy 400 mg lumakaftor 12 óránként/250 mg ivakaftor 12 óránként történő alkalmazására, illetve placebo alkalmazására. A betegek zsírtartalmú étellel bevéve, 24 héten át szedték a vizsgálati gyógyszert a számukra rendelt CF elleni terápiák (például bronchodilatátorok, inhalációs antibiotikumok, dornáz-alfa és hypertóniás sóoldat) mellett. Ezekből a vizsgálatokból a betegek átkerülhettek egy vak jellegű kiterjesztett vizsgálatba.

Az 1. vizsgálat során 549, 12 éves és idősebb (átlagos életkor: 25,1 év), CF-ban szenvedő beteget értékelték, akinél a várt FEV<sub>1</sub> százalékos értéke (ppFEV<sub>1</sub>) 40-90 között volt (az átlagos ppFEV<sub>1</sub> 60,7 volt a vizsgálat kezdetén [tartomány: 31,1-94,0]). A 2. vizsgálat során 559, 12 éves és idősebb (átlagos életkor: 25,0 év) beteget értékelték, akiknél a szűréskor a ppFEV<sub>1</sub>-érték 40-90 között volt (az átlagos ppFEV<sub>1</sub> 60,5 volt a vizsgálat kezdetén [tartomány: 31,3-99,8]). Kizárták a vizsgálatból azokat a

betegeket, akiknek a körelőzményében kolonizáció szerepelt olyan mikroorganizmusokkal, mint a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vagy *Mycobacterium abscessus*, illetve akiknél 3 vagy több alkalommal fordultak elő kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT], AP, GGT eléri vagy meghaladja az ULN 3-szorosát vagy az összbilirubinszint eléri vagy meghaladja az ULN 2-szeresét).

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás volt. Az egyéb hatásossági változók közé tartozott a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett relatív változás, a BMI-ben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett abszolút változás, a CFQ-R légzőrendszeri doménjében a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett abszolút változás, a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre legalább 5%-os relatív változást elérő betegek aránya, valamint a 24. hétig fellépő pulmonalis exacerbatiók száma (beleértve a hospitalizációt vagy iv. antibiotikus terápiát igénylő exacerbatiókat is).

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés mindkét vizsgálatban a ppFEV<sub>1</sub>-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (5. táblázat). A ppFEV<sub>1</sub>-érték átlagos javulása gyorsan (a 15. napon) jelentkezett, és a 24 hetes kezelési időszak alatt mindvégig fennmaradt. A 15. napon a 12 óránként alkalmazott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelések közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében 2,51 százalékpont volt az 1. és 2. vizsgálat összevont adatai alapján ( $P < 0,0001$ ). A ppFEV<sub>1</sub>-értékben javulást figyeltek meg, függetlenül az életkortól, a betegség súlyosságától, a nemtől és a földrajzi régiótól. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett III. fázisú vizsgálatokba 81 olyan beteget vontak be, akiknél a ppFEV<sub>1</sub>-érték a vizsgálat kezdetén 40 alatti volt. Ebben az alcsoportban hasonló volt a kezelések közötti különbség, mint amit a legalább 40-es ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkezőknél megfigyeltek. A 24. héten a 12 óránként alkalmazott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelések közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében az 1. és 2. vizsgálat összevont adatai alapján 3,39 százalékpont ( $P = 0,0382$ ) volt a 40 alatti ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknek és 2,47 százalékpont ( $P < 0,0001$ ) a legalább 40-es ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknek.

**5. táblázat: Az 1. vizsgálat és a 2. vizsgálat elsődleges és fő másodlagos kimeneteli mutatóinak összefoglalása\***

		1. vizsgálat		2. vizsgálat		Összevontan (1. és 2. vizsgálat)	
		Placebo (n = 184)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 182)	Placebo (n = 187)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 187)	Placebo (n = 371)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 369)
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a 24. héten tapasztalt abszolút változás (százalékpont)</b>	Kezelések közötti különbség	–	2,41 ( $P = 0,0003$ ) <sup>†</sup>	–	2,65 ( $P = 0,0011$ ) <sup>†</sup>	–	2,55 ( $P < 0,0001$ )
	Csoporton belüli változás	-0,73 ( $P = 0,2168$ )	1,68 ( $P = 0,0051$ )	-0,02 ( $P = 0,9730$ )	2,63 ( $P < 0,0001$ )	-0,39 ( $P < 0,3494$ )	2,16 ( $P < 0,0001$ )
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a 24. héten tapasztalt relatív változás (%)</b>	Kezelések közötti különbség	–	4,15 ( $P = 0,0028$ ) <sup>†</sup>	–	4,69 ( $P = 0,0009$ ) <sup>†</sup>	–	4,4 ( $P < 0,0001$ )
	Csoporton belüli változás	-0,85 ( $P = 0,3934$ )	3,3 ( $P = 0,0011$ )	0,16 ( $P = 0,8793$ )	4,85 ( $P < 0,0001$ )	-0,34 ( $P = 0,6375$ )	4,1 ( $P < 0,0001$ )
<b>A BMI-ben a 24. héten tapasztalt abszolút változás (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Kezelések közötti különbség	–	0,13 ( $P = 0,1938$ )	–	0,36 ( $P = 0,0001$ ) <sup>†</sup>	–	0,24 ( $P = 0,0004$ )
	Csoporton belüli változás	0,19 ( $P = 0,0065$ )	0,32 ( $P < 0,0001$ )	0,07 ( $P = 0,2892$ )	0,43 ( $P < 0,0001$ )	0,13 ( $P = 0,0066$ )	0,37 ( $P < 0,0001$ )
<b>A CFQ-R légzőrendszeri</b>	Kezelések közötti különbség	–	1,5 ( $P = 0,3569$ )	–	2,9 ( $P = 0,0736$ )	–	2,2 ( $P = 0,0512$ )

		1. vizsgálat		2. vizsgálat		Összevontan (1. és 2. vizsgálat)	
		Placebo (n = 184)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 182)	Placebo (n = 187)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 187)	Placebo (n = 371)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 369)
doménjének pontszámában a 24. héten tapasztalt abszolút változás (pont)	Csoporton belüli változás	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)
A ppFEV <sub>1</sub> -értékben a 24. héten	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
≥ 5%-os relatív változást mutató betegek aránya	Esélyhányados	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
A 24. hétig bekövetkezett pulmonalis exacerbatiók száma	Események száma (előfordulás 48 hétre vonatkoztatva)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatív kockázat	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\* Valamennyi vizsgálat során hierarchikus statisztikai próbákat végeztek mindegyik aktív kezelési karon az elsődleges és másodlagos végpontok vs. placebo tekintetében; mindegyik lépésnél a statisztikai szignifikancia feltétele volt a 0,0250-es vagy ennél alacsonyabb P-érték, és hogy minden korábbi próba esetében is teljesüljön ez a szignifikancia-szint.

† A hierarchikus statisztikai próbák során igazolt statisztikai szignifikanciát jelzi.

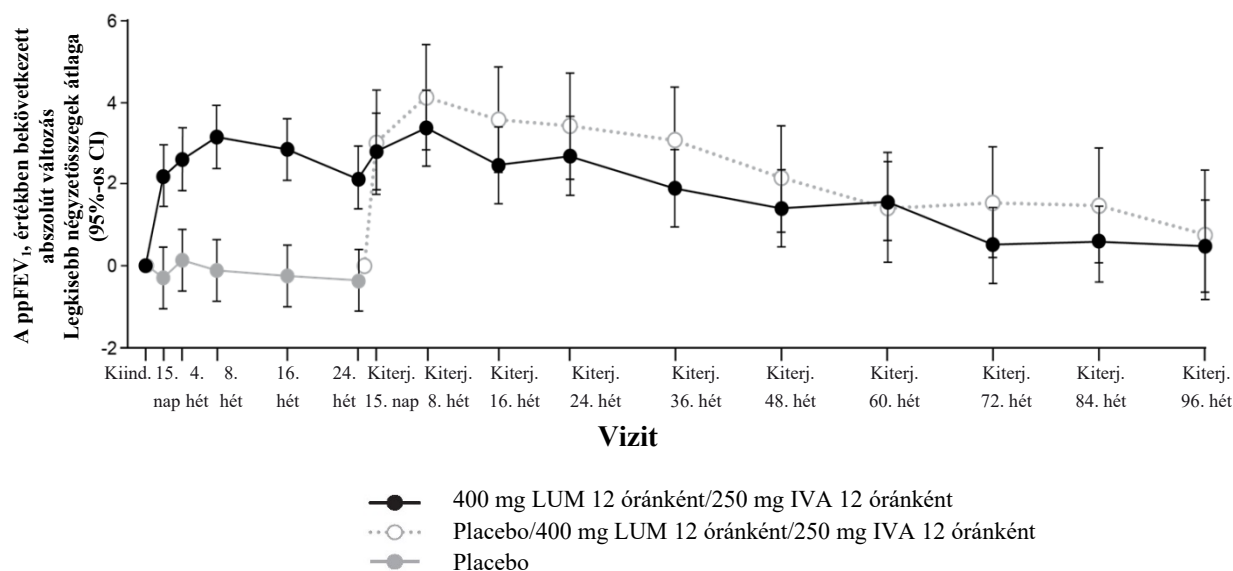
A 24. héten a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek a placeboval kezeltékhez képest szignifikáns mértékben magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél nem következett be pulmonalis exacerbatio. Az összevont elemzésben a 24. hétig előfordult exacerbatiók relatív kockázata a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként; n = 369) 0,61 (P < 0,0001) volt, ami 39%-os csökkenést jelent a placebohoz képest. Az évenkénti eseménygyakoriság, 48 hétre évesítve 0,70 volt a lumakaftor/ivakaftor-csoportban, és 1,14 a placebo-csoportban. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés a placebohoz képest szignifikáns mértékben, 61%-kal csökkentette a hospitalizációt igénylő exacerbatiók kockázatát (relatív kockázat = 0,39, P < 0,0001; 48 heti eseménygyakoriság 0,17 a lumakaftor/ivakaftor kombináció, és 0,45 a placebo esetében), valamint 56%-kal csökkentette az intravénás antibiotikumok alkalmazását igénylő exacerbatiók előfordulását (relatív kockázat = 0,44, P < 0,0001; 48 heti eseménygyakoriság a lumakaftor/ivakaftor esetében 0,25, a placebo esetében pedig 0,58). Ezeket az eredményeket az egyes vizsgálatok során végzett hierarchikus statisztikai próbák keretében nem tekintették statisztikailag szignifikánsnak.

#### *Hosszú távú biztonságossági és hatásossági, gyógyszer váltással végzett („rollover”) vizsgálat*

A 3. vizsgálat egy III. fázisú, párhuzamos csoportos, multicentrikus, gyógyszer váltással végzett („rollover”), kiterjesztett vizsgálat volt, amelybe 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket vontak be az 1. vizsgálatból és a 2. vizsgálatból. Ezt a kiterjesztett vizsgálatot a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére tervezték. Az 1108 beteg közül, akik az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban bármilyen kezelésben részesültek, 1029 (93%) beteg kapta az aktív kezelés adagjait (600 mg lumakaftor naponta egyszer/250 mg ivakaftor 12 óránként vagy 400 mg lumakaftor 12 óránként/250 mg ivakaftor 12 óránként) a 3. vizsgálat során további 96 héten át (vagyis összesen legfeljebb 120 héten át). E kiterjesztett vizsgálat elsődleges hatásossági elemzésébe a 3. vizsgálat 72. hetéig kapott adatokat vonták be, és szenzitivitási elemzést végeztek a 3. vizsgálat 96. hetéig kapott adatokkal.

Az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek a 3. vizsgálat folyamán további 96 héten át tartó hatást figyeltek meg a vizsgálat megkezdéséhez képest. Azoknál a betegeknek, akiket placebóról az aktív kezelésre állítottak át, hasonló változásokat figyeltek meg, mint amelyeket az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek észleltek (lásd az 5. táblázatot). A 3. vizsgálatból származó eredményeket az 1. ábra és a 6. táblázat mutatja be.

**1. ábra: A várt FEV<sub>1</sub> százalékos értékében a vizsgálat kezdetéhez képest az egyes vizitekre bekövetkezett abszolút változás†**



† Az 1., 2. és 3. vizsgálatokból kapott adatok

**6. táblázat: A lumakaftor/ivakaftor hosszú távú hatása a 3. vizsgálatban\***

	Áttérés placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/ 12 óránként adott 250 mg ivakaftor kezelésre (n = 176)**			400 mg lumakaftor 12 óránként/ 250 mg ivakaftor 12 óránként (n = 369)†		
	Átlag (SD)	Legkisebb négyzet- összegek átlaga (95%-os CI)	P-érték	Átlag (SD)	Legkisebb négyzet- összegek átlaga (95%-os CI)	P-érték
<b>Kiindulás és végpont</b>						
Kiindulási ppFEV <sub>1</sub> ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (százalékpont)</b>						
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiindulási értékéhez képest tapasztalt relatív változás (%)</b>						
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Kiindulás és végpont	Áttérés placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/ 12 óránként adott 250 mg ivakaftor kezelésre (n = 176)**			400 mg lumakaftor 12 óránként/ 250 mg ivakaftor 12 óránként (n = 369)†		
	Átlag (SD)	Legkisebb négyzet- összegek átlaga (95%-os CI)	P-érték	Átlag (SD)	Legkisebb négyzet- összegek átlaga (95%-os CI)	P-érték
<b>Kiindulási BMI (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>A BMI-ben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének kiindulási pontszáma (pont)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában tapasztalt abszolút változás (pont)</b>						
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
<b>Pulmonalis exacerbatiók száma (események) ** † ***</b>						
Események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Hospitalizációt igénylő események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Intravénás antibiotikum- kezelést igénylő események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

\* Összesen 82% (a részvétellel alkalmas 516 beteg közül 421) teljesített 72 hetet ebből a vizsgálatból; 42% teljesített 96 hetet.

A betegek többsége nem biztonságossági problémák miatt hagyta abba a vizsgálatot.

\*\* Azoknál a betegeknek, akik az 1. és 2. vizsgálatból kerültek át (a placebóról lumakaftor/ivakaftor-kezelésre váltók csoportja) legfeljebb 96 hét volt az expozíció teljes időtartama. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésben részesülő csoportra vonatkozó adatszolgáltatás megegyezik az ajánlott adagolással.

\*\*\* A betegévenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.

† Azoknál a betegeknek, akik az 1. és 2. vizsgálatból kerültek át (a lumakaftor/ivakaftor-kezelésről placebóra váltók csoportja), legfeljebb 120 hét volt az expozíció teljes időtartama. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésben részesülő csoportra vonatkozó adatszolgáltatás megegyezik az ajánlott adagolással.

‡ A placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésre áttáplított csoport kiindulási értékét a 3. vizsgálat kiindulási értéke képezte. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-csoport kiindulási értékét az 1. és 2. vizsgálat kiindulási értéke képezte.

*CF-ban szenvedő, a CFTR génen F508del mutáció heterozigóta formáját hordozó betegekkel végzett vizsgálatok*

A 4. vizsgálat egy multicentrikus, kettős-vak, randomizált, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet 125, 18 éves és idősebb CF-ban szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiknél a



ppFEV<sub>1</sub>-érték a 40-től 90-ig terjedő tartományba esett (a 90-es értéket is beleszámítva), és *F508del* mutációt hordoztak az egyik allélen, valamint a második allélen egy olyan egyéb mutációt, amely várhatóan a CFTR termelődésének hiányát vagy *in vitro* ivakaftorra rezisztens CFTR-t eredményez.

A betegek vagy lumakaftor/ivakaftor-kombinációt (n = 62) vagy placebót (n = 63) kaptak a számukra rendelt CF elleni terápiák mellett. Az elsődleges végpont a légzésfunkcióban bekövetkezett javulás volt, amelyet a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest az 56. napra bekövetkezett átlagos abszolút változás alapján határoztak meg. Az lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés a placebohoz képest nem eredményezett szignifikáns javulást a ppFEV<sub>1</sub>-értékben azoknál a CF-ban szenvedő betegeknél, akik a *CFTR* génen a *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozták (a kezelések közötti különbség 0,60 [P = 0,5978]), továbbá nem idézett elő számottevő javulást a BMI-ben vagy a testtömegben (lásd 4.4 pont).

*Olyan, CF-ban szenvedő, 6-11 éves betegek bevonásával végzett vizsgálatok, akik a CFTR génen F508del mutációt hordoznak homozigóta formában*

A 7. vizsgálat egy 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat volt, amelybe 204, 6-11 éves (átlagos életkor 8,8 év), CF-ban szenvedő beteget vontak be. A 7. vizsgálatban olyan vizsgálati alanyokat értékelték, akiknél a pulmonalis clearance index (LCI<sub>2.5</sub>) legalább 7,5 volt az első szűrési viziten (átlagos kiindulási LCI<sub>2.5</sub>: 10,28 [tartomány: 6,55-16,38]) és a ppFEV<sub>1</sub> legalább 70 volt a szűréskor (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub> 89,8 [tartomány: 48,6-119,6]). A betegek a számukra rendelt CF-kezelések mellett 12 óránként vagy 200 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor-kombinációt (n = 103) vagy placebót kaptak (n = 101). Azokat a betegeket, akiknél 2 vagy több alkalommal tapasztaltak kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket (az ULN 3-szorosát elérő vagy meghaladó GOT [ASAT], GPT [ALAT], AP-, GGT-szint) vagy az ULN 5-szörösét meghaladó GOT(ASAT)- vagy GPT (ALAT)-szintet vagy az ULN 2-szeresét meghaladó összbilirubinszintet, kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatásossági végpont az LCI<sub>2.5</sub>-értékben a kiindulási értékhez képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás volt. A fő másodlagos végpontok közé tartozott a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 15. napra és a 4. hétre, valamint a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változás (lásd: Farmakodinámiás hatások), a BMI-ben a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás, a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás. Az eredményeket a 7. táblázat mutatja be alább:

**7. táblázat: A 7. vizsgálat elsődleges és főbb másodlagos kimeneteli mutatóinak összefoglalása**

		Placebo (n = 101)	200 mg LUM/250 mg IVA 12 óránként (n = 103)
<b>Elsődleges végpont</b>			
<b>A pulmonalis clearance indexben (LCI<sub>2.5</sub>) a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás</b>	Kezelések közötti különbség	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Csoporton belüli változás	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Fő másodlagos végpontok*</b>			
<b>A BMI-ben a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Kezelések közötti különbség	–	0,11 (P = 0,2522)
	Csoporton belüli változás	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a 24. héten tapasztalt abszolút változás (pont)</b>	Kezelések közötti különbség	–	2,5 (P = 0,0628)
	Csoporton belüli változás	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* A vizsgálatban a fő másodlagos és egyéb másodlagos végpontokat értékelték.

A várt FEV<sub>1</sub> százalékos értékét szintén klinikailag jelentős egyéb másodlagos végpontként értékelték. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség 2,4 volt (P = 0,0182).

A 6. és a 7. vizsgálatból 6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket vontak be egy III. fázisú, multicentrikus, „rollover” kiterjesztett vizsgálatba (9. vizsgálat). Ezt a kiterjesztett vizsgálatot a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére tervezték. A 262 beteg közül, aki a 6. vizsgálatban vagy a 7. vizsgálatban bármilyen kezelést kaptak, 239 (91%) kapott a kiterjesztett vizsgálatban valamilyen dózisban aktív kezelést (a 6-< 12 éves betegek 12 óránként 200 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor-kombinációt; a ≥ 12 éves betegek 12 óránként 400 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor-kombinációt) további 96 héten át (vagyis összesen legfeljebb 120 héten át) (lásd 4.8 pont). A másodlagos hatásossági eredményeket és a pulmonális exacerbációk betegévenkénti eseménygyakoriságát a 8. táblázat mutatja be.

**8. táblázat: A lumakaftor/ivakaftor hosszú távú hatása a 9. vizsgálatban**

	Váltás placebóról lumakaftor/ivakaftor-kezelésre (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)		Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)	
Kiindulás és végpont	Átlag (SD) n = 101		Átlag (SD) n = 128	
Kiindulási LCI <sub>2,5</sub> <sup>***</sup>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Az LCI <sub>2,5</sub> értékben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás				
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)	
	n = 101		n = 161	
Kiindulási BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>‡</sup>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
A BMI-ben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (kg/m <sup>2</sup> )				
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)	
	n = 78		n = 135	
A CFQ-R <sup>‡</sup> légzőrendszeri doménjének kiindulási pontszáma (pont)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában tapasztalt abszolút változás (pont)				
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)	

**8. táblázat: A lumakaftor/ivakaftor hosszú távú hatása a 9. vizsgálatban**

	Váltás placebóról lumakaftor/ivakaftor-kezelésre (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)		Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)	
Kiindulás és végpont	Átlag (SD)		Átlag (SD)	
Pulmonalis exacerbatiók száma (események) (7. vizsgálat, FAS és ROS) <sup>†</sup>				
		n = 96		n = 103
Események száma		0,30		0,45
betegévenként (95%-os CI)		(0,21; 0,43)		(0,33; 0,61)

\*A 7. vizsgálatban placebóval kezelt (n = 96), és a kiterjesztett vizsgálatban LUM/IVA-kezelésre átváltított vizsgálati alanyok (P-L/I). Bármelyik korábbi vizsgálatban LUM/IVA-kombinációval kezelt [6. vizsgálat (n = 49) vagy 7. vizsgálat (n = 94)], és a kiterjesztett vizsgálatban az aktív LUM/IVA-kezelést folytató vizsgálati alanyok (L/I-L/I).

†Mindkét csoport (P-L/I és L/I-L/I) esetében a 6. vizsgálat és a 7. vizsgálat (megelőző vizsgálat) kiindulási értékeit tekintették kiindulásnak, és a vonatkozó „n” a megelőző vizsgálat elemzési csoportját jelenti.

\*\*Az LCI alvizsgálatban 117 vizsgálati alany vett részt az L/I-L/I-csoportban, és 96 vizsgálati alany a P-L/I-csoportban.

†FAS = a teljes elemzési csoportba (full analysis set) (n = 103) azok a vizsgálati alanyok tartoznak, akik L/I-kezelést kaptak a 7. vizsgálatban és a 9. vizsgálatban, az L/I-re vonatkozó kumulatív vizsgálati időszakban értékelve; ROS = a „rollover” csoportba (rollover set) (n = 96) azok a vizsgálati alanyok tartoznak, akik a 7. vizsgálatban placebót, a 9. vizsgálatban pedig L/I-kezelést kaptak, a 9. vizsgálatra vonatkozó aktuális vizsgálati időszakban értékelve.

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Orkambi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lumakaftor-expozíció (AUC) egészséges felnőtt önkénteseknél körülbelül 2-szerese a CF-ban szenvedő betegeknek tapasztalt expozíciónak. Az ivakaftor-expozíció egészséges felnőtt önkénteseknél és CF-ban szenvedő betegeknek hasonló. Napi kétszeri adagolás mellett a lumakaftor és az ivakaftor egészséges vizsgálati alanyoknál általában 7 napi kezelés után érte el a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját, és az akkumulációs arány 1,9 volt a lumakaftor esetében. Az ivakaftor dinamikus egyensúlyi koncentrációja a lumakaftor CYP3A-indukáló hatása miatt alacsonyabb, mint az 1. napi koncentrációja (lásd 4.5 pont).

A 12 óránként 400 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor étkezés utáni *per os* alkalmazását követően dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos ( $\pm$ SD) AUC<sub>0-12h</sub> 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  volt a lumakaftor és 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  az ivakaftor esetében, a C<sub>max</sub> pedig 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a lumakaftor, és 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  az ivakaftor esetében. Az ivakaftor önmagában, 12 óránként 150 mg-os adagban, étkezés utáni *per os* alkalmazását követően dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos ( $\pm$ SD) AUC<sub>0-12h</sub> 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , a C<sub>max</sub> pedig 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  volt.

## Felszívódás

A lumakaftor ismételt orális dózisainak beadása után a lumakaftor-expozíció a 24 óránként 50 mg-tól 1000 mg-ig terjedő tartományban általában a dózisarányosan emelkedett. A lumakaftor-expozíció az éhgyomorra történő bevételhez képest körülbelül 2,0-szeresére emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták. A lumakaftor medián (tartomány) t<sub>max</sub>-értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (2,0; 9,0).

Az ivakaftor lumakaftorral kombinált ismételt orális dózisainak beadása után az ivakaftor-expozíció a 12 óránként 150 mg-tól a 12 óránként 250 mg-ig terjedő tartományban általában a dózissal párhuzamosan emelkedett. Egészséges önkénteseknél lumakaftorral kombinációban alkalmazva az

ivakaftor expozíciója körülbelül 3-szorosára emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták be. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt ezért zsírtartalmú étellel együtt kell alkalmazni. Az ivakaftor medián (tartomány)  $t_{max}$ -értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (2,0; 6,0).

### Eloszlás

A lumakaftor körülbelül 99%-ban plazmafehérjékhez kötött, főként albuminhoz. CF-ban szenvedő betegeknél 12 óránként 400 mg étkezés után történő alkalmazását követően az átlagos becsült látszólagos eloszlási térfogat [százalékértékben kifejezett variációs koefficiens (CV)] 23,5 l (48,7%) volt a centrális kompartment és 33,3 l (30,5%) a perifériás kompartment esetében.

Az ivakaftor körülbelül 99%-ban plazmafehérjékhez kötött, főként alfa 1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz. 12 óránként 250 mg ivakaftor lumakaftorral kombinációban történő alkalmazását követően az átlagos becsült látszólagos eloszlási térfogat a centrális és perifériás kompartmentek esetében (CV) rendre 95,0 l (53,9%) és 201 l (26,6%) volt.

*In vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a lumakaftor szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

### Biotranszformáció

A lumakaftor emberben nem metabolizálódik nagy mértékben, a lumakaftor nagy része változatlan formában, a széklettel választódik ki. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a lumakaftor főként oxidáció és glükuronidáció útján metabolizálódik.

Az ivakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1 és M6. Az M1 az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M6 az ivakaftor potenciáljának kevesebb mint ötvenedével rendelkezik, és farmakológiailag nem tekinthető aktívnak.

### Elimináció

A lumakaftor orális alkalmazása után nagyrészt (51%) változatlan formában, a széklettel ürül. A lumakaftor változatlan formában, vizelettel történő ürülése elhanyagolható volt. A látszólagos terminális felezési idő körülbelül 26 óra. A lumakaftor becsült átlagos látszólagos clearance-e (CL/F) CF-ban szenvedő betegeknél 2,38 l/h (29,4%) volt.

Az ivakaftor önmagában történő orális alkalmazása után nagyrészt (87,8%) a széklettel ürül metabolikus átalakulást követően. Az ivakaftor ürülése a vizelettel változatlan vegyület formájában elhanyagolható volt. Egészséges vizsgálati alanyoknál a lumakaftorral együtt adott ivakaftor felezési ideje körülbelül 9 óra. A lumakaftorral kombinációban adott ivakaftor átlagos becsült CL/F (CV) értéke CF-ban szenvedő betegeknél 25,1 l/óra (40,5%) volt.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium, 7–9-es pontszám) szenvedő vizsgálati alanyoknál a lumakaftor/ivakaftor-kombináció ismételt adagjainak 10 napon át történt alkalmazása után magasabb volt az expozíció (az  $AUC_{0-12hr}$  körülbelül 50%-kal, a  $C_{max}$  pedig körülbelül 30%-kal), mint a hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges vizsgálati alanyoknál. Nem vizsgálták az enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium, 5-6-os pontszám) hatását az ivakaftorral kombinációban alkalmazott lumakaftor farmakokinetikájára, de az expozíció várt emelkedése 50%-nál alacsonyabb mértékű.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium, 10–15-ös pontszám) szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat, de az expozíció várhatóan nagyobb mértékű lesz, mint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval. Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során a lumakaftort önmagában alkalmazták, a lumakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az összradioaktivitásnak mindössze 8,6%-át nyerték vissza a vizeletből, 0,18%-át a változatlan kiindulási vegyület formájában). Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során az ivakaftort önmagában alkalmazták, az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az összradioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből). A kreatinin-clearance függvényében vizsgált clearance populációs farmakokinetikai elemzése során nem észleltek trendet az enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál (lásd 4.2 pont).

#### *Idősek*

A lumakaftor/ivakaftor-kombináció biztonságosságát és hatásosságát 65 éves vagy idősebb betegek esetében nem vizsgálták.

#### *Nem*

A nem lumakaftor farmakokinetikájára gyakorolt hatását a lumakaftorral végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzésének felhasználásával értékelték. Az eredmények azt jelzik, hogy nincs lényeges különbség férfiak és nők között a lumakaftor, illetve ivakaftor farmakokinetikai paramétereiben. Nem szükséges az adag nemtől függő módosítása.

#### *Gyermekek és serdülők*

Populációs (farmakokinetikai) elemzések alapján az expozíciók hasonlóak voltak a felnőtt- és a gyermekgyógyászati populációban, amint az a 9. táblázatban látható:

**9. táblázat: Átlagos (SD) lumakaftor- és ivakaftor-expozíció korcsoportonként**

Korcsoport	Adag	Átlagos lumakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)	Átlagos ivakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)
6-11 éves betegek	200 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor 12 óránként	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegek	400 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor 12 óránként	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

#### Lumakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Kifejezetten a lumakaftor fototoxicitásának felmérésére irányuló vizsgálatokat nem végeztek, de a rendelkezésre álló nem klinikai és klinikai adatok arra utalnak, hogy nem rendelkezik fototoxikus hatással.

#### Ivakaftor

Az ismételt adagolású vizsgálatokban csak olyan expozíciók mellett figyeltek meg hatásokat, amelyek az Orkambi formájában történő alkalmazáskor létrejövő maximális humán ivakaftor-expozíciót

kellően meghaladónak tekinthetők (egérnél > 25-szörös, patkánynál > 45-szörös és kutyánál > 35-szörös), ebből eredően relevanciájuk a klinikai alkalmazásra nézve csekély. A hagyományos – genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

#### *Biztonságossági farmakológia*

Az ivakaftor koncentrációfüggő gátló hatást gyakorolt a hERG (human ether-à-go-go related gene) farokáramaira 5,5  $\mu\text{M}$ -os  $\text{IC}_{15}$ -érték mellett, ami hasonló a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett az ivakaftor tekintetében kialakuló  $\text{C}_{\text{max}}$  értékhez (1,5  $\mu\text{M}$ ). Ugyanakkor nem figyelték meg a QT-idő ivakaftor okozta megnyúlását egy kutyákkal, 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri adagok alkalmazásával végzett telemetriás vizsgálat során, illetve egy kutyáknál, napi 60 mg/kg-os dózisszinten, ismételt adagokkal végzett, legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatok során regisztrált EKG-görbékben ( $\text{C}_{\text{max}}$  365 nap elteltével = 36,2-47,6  $\mu\text{M}$ ). Az ivakaftor kutyáknál 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri orális dózisok mellett a vérnyomás paraméterek dóziszfüggő, de átmeneti emelkedését idézte elő (lásd 5.1 pont).

#### *Vemhesség és termékenység*

Vemhes patkányoknál és nyulaknál a magzati fejlődés szervképződési szakaszában orálisan, patkányok esetében a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett emberben kialakuló ivakaftor-expozíció körülbelül 7-szeresének (az ivakaftorból és metabolitjaiból eredő expozíció), nyulaknál pedig 46-szorosának megfelelő adagokban adott ivakaftor nem volt teratogén hatású. Patkányoknál az ivakaftor toxikus anyai dózisokban csökkent magzati testtömeget, valamint a nyaki borda, hypoplasiás borda, hullámos borda variációk, valamint sternum rendellenességek, köztük fúziók előfordulási gyakoriságának fokozódását eredményezte. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberre nézve.

Hím és nőstény patkányoknál az ivakaftor napi 200 mg/kg-os adagja (ez hím patkányoknál kb. 11-szer, nőstényeknél pedig 7-szer magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, amelyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 150 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján, valamint az embriófötális fejlődésre vonatkozó pilot vizsgálatban a 17. gesztációs napon mért expozíció alapján határoztak meg) károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat, amikor az anyaállatokat a vemhesség előtt és annak korai szakaszában kezelték. Nem figyeltek meg a hímek és nőstények termékenységére és reprodukciós mutatóira gyakorolt hatást legfeljebb napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett (ez hímeknél kb. 8-szor, nőstényeknél kb. 5-ször magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, melyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján, valamint az embriófötális fejlődésre vonatkozó vizsgálatban a 17. gesztációs napon mért expozíció alapján határoztak meg). Vemhes patkányoknál és nyulaknál megfigyelték, hogy az ivakaftor átjut a placentán.

#### *Peri- és postnatalis fejlődés*

Az ivakaftor nem idézett elő fejlődési rendellenességeket olyan vemhes patkányok utódjaiban, amelyek a vemhességtől az ellésig és elválasztásig terjedő időszakban napi 100 mg/ttkg-os adagban (amely az ivakaftor és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az Orkambi ivakaftor-komponense maximálisan ajánlott humán dóziséval elért expozíció körülbelül 4-szeresét eredményezi) *per os* ivakaftort kaptak. A napi 100 mg/ttkg-ot meghaladó dózisok a kontroll-érték 92%-ának megfelelő túlélést és a kontroll-érték 98%-ának megfelelő laktációs mutatókat eredményeztek, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozták.

#### *Fiatal állatok*

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél az Orkambi formájában, lumakaftorral együtt adott ivakaftor és metabolitjainak szisztémás expozíciója alapján az ajánlott maximális humán dózis 0,32-szorosának megfelelő adagban ivakaftort alkalmaztak. Nem figyeltek meg cataractát a magzati fejlődés organogenesis időszakában ivakaftorral kezelt anyaállatoktól

származó patkánymagzatoknál, az elválasztás előtt tej fogyasztása útján bizonyos mértékű expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, illetve az ivakaftorral végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során. E megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert.

#### Lumakaftor és ivakaftor

Lumakaftor és ivakaftor együttes alkalmazásával végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok azt igazolták, hogy a potenciális additív és/vagy szinergista toxikus hatások tekintetében a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Hipromellóz-acetát-szukcinát  
Povidon (K30)  
Nátrium-lauril-szulfát  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat

Polivinil-alkohol  
Titán-dioxid (E171)  
Makrogol (3350)  
Talkum  
Kármin (E120)  
Brilliantkék FCF alumíniumlakk (E133)  
Indigókármin alumíniumlakk (E132)

#### Jelölőfesték

Sellak  
Fekete vas-oxid (E172)  
Propilén-glikol  
Ammóniaoldat, koncentrált

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmtabletta

3 év

#### Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta

4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Poliklór-trifluoretilén (PCTFE)/polivinil-klorid (PVC) anyagból álló, papír hátlappal ellátott alumínium fóliával fedett buborékcsoomagolás.

### Orkambi 100 mg/125 mg filmtabletta

112 db filmtablettát (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag) tartalmazó kiszerelés.

### Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta

28 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

112 db filmtablettát (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag) tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban

100 mg lumakaftort (lumacaftorum) és 125 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz tasakonként.

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban

150 mg lumakaftort (lumacaftorum) és 188 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum

Fehér-törtfehér granulátum.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Orkambi granulátum cysticus fibrosis (CF) kezelésére javallott olyan 2 éves és idősebb betegeknél, akik a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) génen *F508del* mutációt hordoznak homozigóta formában (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Orkambi-t kizárólag a CF kezelésében jártas orvosok rendelhetik. Ha a beteg genotípusa nem ismert, pontos és validált genotipizálási módszert kell alkalmazni annak igazolására, hogy az *F508del* mutáció a *CFTR* gén mindkét alléljén jelen van.

## Adagolás

### **1. táblázat: Adagolási ajánlások 2 éves és idősebb betegek számára**

<b>Életkor</b>	<b>Orkambi-adag</b>	<b>Napi összdózis</b>
2–5 éves és 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű	Egy tasak lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg 12 óránként	200 mg lumakaftor/ 250 mg ivakaftor
2–5 éves és 14 kg-os vagy nagyobb testtömegű	Egy tasak lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg 12 óránként	300 mg lumakaftor/ 376 mg ivakaftor
6 éves és idősebb	A további részleteket lásd az Orkambi tabletta alkalmazási előírásában	

A betegek a hét bármely napján megkezdhetik a kezelést.

Ezt a gyógyszert zsírtartalmú étellel együtt kell bevenni. A zsírtartalmú ételt vagy kisétkezést közvetlenül az adag bevétele előtt vagy után kell elfogyasztani (lásd 5.2 pont).

#### *Kihagyott adag*

Ha a kihagyott adag esedékes bevételi időpontja óta kevesebb mint 6 óra telt el, be kell venni az esedékes adagot zsírtartalmú étellel együtt. Ha több mint 6 óra telt el, akkor arra kell utasítani a beteget, hogy várja meg a következő esedékes adagot. Nem szabad kétszeres adagot bevenni a kihagyott adag pótlására.

#### *CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása*

Aktuálisan Orkambi-t szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás a CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban a kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, a kezelés első hetében másnaponta egy tasakra kell csökkenteni az adagot (100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 2-5 éves és 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek esetén; 150 mg lumakaftor/188 mg ivakaftor 2-5 éves és 14 kg vagy magasabb testtömegű betegek esetén), tekintettel a lumakaftor dinamikus egyensúlyi állapotban kialakuló indukáló hatására. Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist.

Ha több mint egy hétre megszakítják a kezelést, majd erős CYP3A-inhibitorok szedése alatt kezdik újra, akkor az adagot a kezelés újrakezdésének első hetében másnaponta egy tasakra kell csökkenteni (100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor 2-5 éves és 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek esetén; 150 mg lumakaftor/188 mg ivakaftor 2-5 éves és 14 kg vagy magasabb testtömegű betegek esetén). Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist (lásd 4.5 pont).

#### Különleges betegcsoportok

##### *Vesekárosodás*

Enyhe-közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30 ml/perc vagy kevesebb) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium) szenvedő betegeknél az adag csökkentése javasolt.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nincs tapasztalat a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, de nagyobb mértékű expozíció várható, mint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az Orkambi-t – a kezelés kockázatait és előnyeit mérlegelve – óvatosan, csökkentett adagban szabad alkalmazni (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

A májkárosodásban szenvedő betegeknél szükséges dózismódosításokat lásd a 2. táblázatban.

**2. táblázat: A dózismódosításra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő betegeknél**

<b>Májkárosodás</b>	<b>Dózismódosítás</b>	<b>Napi összdózis</b>
Enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium)	Nem szükséges dózismódosítás	<u>2–5 éves és &lt; 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 200 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor  <u>2–5 éves és ≥ 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 300 mg lumakaftor + 376 mg ivakaftor
Közepes fokú májkárosodás (Child-Pugh B stádium)	Egy tasak reggelente és egy tasak esténként, másnaponta	<u>2–5 éves és &lt; 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 1. nap: 200 mg lumakaftor + 250 mg ivakaftor 2. nap: 100 mg lumakaftor + 125 mg ivakaftor  <u>2–5 éves és ≥ 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 1. nap: 300 mg lumakaftor + 376 mg ivakaftor 2. nap: 150 mg lumakaftor + 188 mg ivakaftor
Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium)	Egy tasak naponta vagy ritkábban	<u>2–5 éves és &lt; 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 100 mg lumakaftor + 125 mg ivakaftor  <u>2–5 éves és ≥ 14 kg testtömegű betegek esetén</u> 150 mg lumakaftor + 188 mg ivakaftor

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Orkambi biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

#### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

Mindegyik tasak kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Az egyes granulátumos tasakok teljes tartalmát bele kell keverni az életkornak megfelelő, egy teáskanálnyi (5 ml) lágy ételbe vagy folyadékba, és a keveréket teljes egészében el kell fogyasztani. Lágy étel például a pépesített gyümölcs, az ízesített joghurt, valamint a tej vagy a gyümölcsle. Az ételnek vagy folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy annál alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie. Összekeverés után a készítmény egy órán át bizonyult stabilnak, ezért ennyi időn belül kell elfogyasztani.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### CF-ban szenvedő betegek, akik a *CFTR* génen az *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozzák

A lumakaftor/ivakaftor nem hatásos azoknál a CF-ban szenvedő betegeknél, akik az egyik allélen *F508del* mutációt, a másik allélen pedig olyan mutációt hordoznak, amely várhatóan a *CFTR* termelés hiányát vagy az ivakaftorral szembeni *in vitro* rezisztenciát eredményez (lásd 5.1 pont).

##### CF-ban szenvedő betegek, akik a *CFTR* génen kapuzási (III. csoportú) mutációt hordoznak

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt nem vizsgálták olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik kapuzási (III. csoportú) mutációt hordoznak a *CFTR* gén egyik alléljén, a másik allélen előforduló *F508del* mutációval együtt vagy anélkül. Mivel az ivakaftor-expozíció igen jelentős mértékben csökken, ha lumakaftorral kombinációban adják, ezért ezeknél a betegeknél lumakaftor/ivakaftor-kombináció nem alkalmazható.

##### Légzőszervi mellékhatások

Légzőszervi mellékhatások (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe, bronchospasmus és kóros légzés) gyakrabban fordultak elő a lumakaftor/ivakaftor-terápia megkezdésekor. Azoknál a betegeknél, akiknél az erőltetett kilégzési másodperctérfogat várt százalékos értéke (ppFEV<sub>1</sub>) 40 alatt volt, gyakrabban észlelték súlyos légzőszervi tüneteket, amelyek a gyógyszer abbahagyásához vezethetnek. Kevés a klinikai tapasztalat az olyan betegekkal, akiknél a ppFEV<sub>1</sub> 40 alatti, ezért ezeknél a betegeknél további ellenőrzés javasolt a terápia megkezdésekor (lásd 4.8 pont). Néhány betegnél a FEV<sub>1</sub> átmeneti csökkenését is megfigyelték a lumakaftor/ivakaftor-terápia megkezdését követően. Olyan betegeknél, akiknél pulmonalis exacerbatio zajlik, nincs tapasztalat a lumakaftor/ivakaftor-kezelés bevezetésével kapcsolatban, ezért a kezelés megkezdése pulmonalis exacerbatióban szenvedő betegeknél nem javasolt.

##### A vérnyomásra gyakorolt hatás

Vérnyomást-emelkedést figyeltek meg néhány, lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegnél. A vérnyomást rendszeres időközönként minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés alatt (lásd 4.8 pont).

##### Előrehaladott májbetegségben szenvedő betegek

CF-ban szenvedő betegeknél fennállhat májfunkciózavar, az előrehaladott májbetegséget is beleértve. A májfunkció romlásáról számoltak be előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél. A májfunkció dekompenzálódásáról – a halálos kimenetelű májelégtelenséget is beleértve – számoltak be olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik portalis hipertenzióval járó, eleve fennálló cirrhosisban szenvedtek, és lumakaftor/ivakaftor-kombinációt kaptak. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan, és csak akkor alkalmazható, ha a kezelés előnyei várhatóan meghaladják a kockázatokat. Amennyiben a lumakaftor/ivakaftor-kombinációt ilyen betegeknél alkalmazzák, a beteget szorosan ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés megkezdését követően, és az adagot csökkenteni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

##### Hepatobiliaris mellékhatások

Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelésben részesülő CF-ban szenvedő betegeknél emelkedett transzaminázszintekről gyakran számoltak be. Bizonyos esetekben ez az emelkedés a szérum összbilirubinszintjének egyidejű emelkedésével járt. A transzaminázszintek megemelkedését gyakrabban figyelték meg pediátriai, mint felnőtt betegeknél. A különböző életkorú gyermekgyógyászati kohorszok vizsgálatakor a 2-5 éves betegeknél gyakrabban figyelték meg a transzaminázszintek emelkedését, mint a 6-11 évesek korcsoportjában (lásd 4.8 pont).

Mivel májkárosodás társulása nem zárható ki, javasolt a májfunkciós paraméterek (GOT [ASAT], GPT [ALAT] és bilirubin) ellenőrzése a lumakaftor/ivakaftor-kombináció megkezdése előtt, a kezelés

első évében 3 havonta, azt követően pedig évente. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében emelkedett GOT (ASAT), GPT (ALAT) vagy bilirubin-érték szerepel, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés.

A GOT (ASAT) vagy GPT (ALAT) jelentős mértékű, emelkedett bilirubinszinttel együtt vagy anélkül jelentkező emelkedése (a GOT [ASAT] vagy az GPT [ALAT]) meghaladja a normál tartomány felső határának [upper limit of normal, ULN] 5-szörösét vagy GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT] meghaladja az ULN 3-szorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét és/vagy klinikai sárgaság) esetén a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagolását abba kell hagyni, és a laboratóriumi paramétereket az eltérések rendeződéséig gyakran ellenőrizni kell. A lehetséges okokat alaposan ki kell vizsgálni, és a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a klinikai progresszió tekintetében. A transzaminázok emelkedett szintjének rendeződése után mérlegelni kell az adagolás újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Gyógyszerkölsönhatások

#### *CYP3A-szubsztrátok*

A lumakaftor a CYP3A erős induktora. Szenzitív CYP3A4-szubsztrátokkal vagy szűk terápiás indexű CYP3A- szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transdermalis és implantálható fogamzásgátlók) Orkambi-val együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszernek (lásd 4.5 pont).

#### *Erős CYP3A-induktorok*

Az ivakaftor a CYP 3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja. Ezért együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal (például rifampicin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél a lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazása során óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Cataracta

A látást nem befolyásoló, nem veleszületett lencsehomály eseteiről számoltak be lumakaftor/ivakaftor-kombinációval és ivakaftor-monoterápiával kezelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők voltak jelen (például kortikoszteroidok alkalmazása és sugárexpozíció), az ivakaftornak tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont). Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelést megkezdő gyermek- és serdülőkorú betegeknél javasolt a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot, majd azt követően kontrollvizsgálatokat végezni.

### Szervtranszplantáción átesett betegek

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt nem vizsgálták olyan CF-ban szenvedő betegeknél, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért transzplantált betegeknél nem javasolt az alkalmazása. Az immunszuppresszív szerekekkel előforduló kölcsönhatásokat illetően lásd 4.5 pont.

### Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az expozíció és a javallott adagok alapján az interakciós profil az összes hatáserősség és gyógyszerforma esetében azonosnak tekinthető.

Monoterápiában alkalmazva a lumakaftor erős induktora, az ivakaftor pedig gyenge inhibitora a CYP3A izoenzimnek. Fennáll a lehetősége, hogy más gyógyszerek a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva befolyásolják annak hatását, és a lumakaftor/ivakaftor-kombináció is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

### Az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor-kombinációra gyakorolt lehetséges hatása

#### *CYP3A-inhibitorok*

A lumakaftor/ivakaftor itrakonazollal, egy erős CYP3A-inhibitorral együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a lumakaftor-expozíciót, az ivakaftor-expozíciót azonban 4,3-szeresére emelte. A lumakaftor CYP3A-izoenzimre gyakorolt indukáló hatása miatt nem várható, hogy CYP3A-inhibitor együttes alkalmazáskor dinamikus egyensúlyi állapotban olyan mértékben emelkedne a nettó ivakaftor-expozíció, mint amikor lumakaftor nélkül, az ivakaftor-monoterápiára vonatkozó jóváhagyott adagban, vagyis 12 óránként 150 mg-os adagban alkalmazzák.

Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor-kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban a lumakaftor/ivakaftor-kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, az adagot módosítani kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepes vagy gyenge hatású CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazáskor dózismódosításra nincs szükség.

#### *CYP3A-induktorok*

A lumakaftor/ivakaftor rifampicinnel, egy erős CYP3A-induktorral együtt történő alkalmazása minimális hatást gyakorolt a lumakaftor-expozícióra, ugyanakkor 57%-kal csökkentette az ivakaftor-expozíciót (AUC). Ezért a lumakaftor/ivakaftor-kombináció erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Közepes vagy gyenge CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazáskor dózismódosításra nincs szükség.

### A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatása

#### *CYP3A-szubsztrátok*

A lumakaftor a CYP3A erős induktora. Az ivakaftor monoterápiában alkalmazva a CYP3A gyenge inhibitora. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett terápia várható nettó hatása a CYP3A erős indukálása. Ezért lumakaftor/ivakaftor-kombináció és CYP3A-szubsztrátok egyidejű alkalmazása csökkentheti ezen szubsztrátok expozícióját (lásd 4.4 pont).

#### *P-gp-szubsztrátok*

*In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a lumakaftor a P-gp-t egyaránt képes gátolni és indukálni is. Ezenkívül egy klinikai vizsgálat, melyet ivakaftor-monoterápia alkalmazásával végeztek, azt mutatta, hogy az ivakaftor a P-gp gyenge inhibitora. Ezért a lumakaftor/ivakaftor-kombináció és P-gp-szubsztrátok (például digoxin) egyidejű alkalmazása befolyásolhatja ezen szubsztrátok expozícióját.

#### *CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátok*

A CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátokat *in vivo* nem vizsgálták. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a lumakaftor indukálni képes a CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-izoenzimet, ugyanakkor *in vitro* a CYP2C8- és CYP2C9-izoenzim gátlását is megfigyelték. Ezenkívül *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-izoenzimet. Ezért a lumakaftor/ivakaftor egyidejű

alkalmazása módosíthatja (vagyis akár növelheti, akár csökkentheti) a CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok expozícióját, csökkentheti a CYP2C19-szubsztrátok expozícióját, és jelentősen csökkentheti a CYP2B6-szubsztrátok expozícióját.

#### A lumakaftor/ivakaftor transzporterekkel való kölcsönhatásának lehetősége

*In vitro* kísérletek azt igazolták, hogy a lumakaftor szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Az Orkambi együttes alkalmazása a BCRP-t gátló gyógyszerekkel növelheti a plazma lumakaftor-koncentrációját. A lumakaftor gátolja a szerves anion transzporter (organic anion transporter, OAT) 1-et és 3-at. A lumakaftor és az ivakaftor a BCRP inhibitorai. Az Orkambi együttes alkalmazása az OAT1/3 és BCRP transzport szubsztrátjaival emelheti ezeknek a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját. A lumakaftor és az ivakaftor nem inhibitorai az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak és a szerves kation transzporter (organic cation transporter, OCT) 1-nek és 2-nek. Az ivakaftor nem inhibitora az OAT1 és az OAT3 transzporternek.

#### Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős kölcsönhatások

A 3. táblázat mutatja be a lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekre gyakorolt igazolt vagy várható hatását, illetve az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor-kombinációra gyakorolt hatását. A 3. táblázatban közölt információk nagyrészt *in vitro* vizsgálatokból származnak. A 3. táblázatban a „Klinikai megjegyzés” alatt szereplő ajánlások az interakciós vizsgálatokon, a klinikai jelentőségen, illetve az eliminációs anyagcsereutak alapján várt interakciókon alapulnak. A klinikailag legfontosabb kölcsönhatások vannak elsőként felsorolva.

#### **3. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős kölcsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>A klinikailag legfontosabb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</b>		
<b>Allergia elleni szerek:</b>		
montelukaszt	LUM, IVA ↔	
	Montelukaszt ↓ A CYP3A/2C8/2C9 LUM általi indukálása miatt	A montelukaszt adagjának módosítása nem szükséges. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt történő alkalmazásakor szükség szerinti megfelelő klinikai ellenőrzés végzendő. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a montelukaszt-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
fexofenadin	LUM, IVA ↔	
	Fexofenadin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a fexofenadin adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a fexofenadin-expozíciót.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Antibiotikumok:</b> klaritromicin, telitromicin	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A klaritromicin, telitromicin általi gátlása miatt	Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor-kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás klaritromicin vagy telitromicin alkalmazásának megkezdésekor.
	Klaritromicin, telitromicin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Ha aktuálisan klaritromicint vagy telitromicint szedő betegnél lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazását kezdik meg, akkor a lumakaftor/ivakaftor adagját másnaponta egy tasakra kell csökkenteni a kezelés első hetében.
		Megfontolandó ezen antibiotikumok helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a klaritromicin- és telitromicin-expozíciót, ami mérsékelheti ezek hatásosságát.
eritromicin	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A eritromicin általi gátlása miatt	Eritromicinnel együtt történő alkalmazás esetén nincs szükség a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagjának módosítására.
	Eritromicin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Megfontolandó az eritromicin helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti az eritromicin-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Antikonvulzív szerek:</b> karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A ezen antikonvulzív szerek általi indukálása miatt	
	Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antikonvulzív szerekkel nem ajánlott. Jelentős mértékben csökkenhet az ivakaftor és az antikonvulzív szer expozíciója, ami mindkét hatóanyag hatásosságát mérsékelheti.



Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Antifungális szerek:</b> itrakonazol*, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A ezen antifungális szerek által gátlása miatt	Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor- kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás ezen antifungális szerek alkalmazásának megkezdésekor.
	Itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	Ha aktuálisan ezeket az antifungális szereket szedő betegnél lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazását kezdik meg, akkor a lumakaftor/ivakaftor adagját másnaponta egy tasakra kell csökkenteni a kezelés első hetében.
	Poszakonazol ↓ Az UGT LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antifungális szerekkel nem ajánlott. Ha ilyen gyógyszerek szükségesek, a beteg szoros ellenőrzése szükséges a reaktíválódó gombás fertőzés tekintetében. A lumakaftor/ivakaftor- kombináció csökkentheti ezen antifungális szerek expozícióját, ami mértékelheti hatásosságukat.
flukonazol	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A flukonazol által gátlása miatt	Flukonazollal együtt történő alkalmazás esetén nincs szükség a lumakaftor/ivakaftor-kombináció adagjának módosítására.
	Flukonazol ↓ A LUM általi indukció miatt; a flukonazol elsősorban renális excretio útján, változatlan formában ürül, erős induktorok alkalmazása mellett azonban a flukonazol-expozíció kismértékű csökkenését figyelték meg	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a flukonazol magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor- kombináció csökkentheti a flukonazol-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Gyulladásgátlók:</b> ibuprofén	LUM, IVA ↔	
	Ibuprofén ↓ A CYP3A/2C8/2C9 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez az ibuprofén magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor- kombináció csökkentheti az ibuprofén-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Antimikobakteriális szerek:</b> rifabutin, rifampicin*, rifapentin	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A antimikrobakteriális szerek általi indukálása miatt  Rifabutin ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt  Rifampicin, rifapentin ↔	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antimikobakteriális szerekkel nem ajánlott. Az ivakaftor-expozíció csökkent lesz, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor-kombináció hatásosságát.  A kívánt klinikai hatás eléréséhez a rifabutin magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a rifabutin-expozíciót, ami mérsékelheti a rifabutin hatásosságát.
<b>Benzodiazepinek:</b> midazolám, triazolám	LUM, IVA ↔  Midazolám, triazolám ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel a benzodiazepinekkal nem ajánlott. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a midazolám és a triazolám expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Hormonális fogamzásgátlók:</b> etinilösztradiol, noretindron és egyéb progesztogének	etinilösztradiol, noretindron és egyéb progesztogének ↓ A CYP3A/UGT LUM általi indukálása miatt	A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transzdermalis és implantálható fogamzásgátlók lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszerek. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen hormonális fogamzásgátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Immunszuppresszív szerek:</b> ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz (szervtranszplantáció után alkalmazzák)	LUM, IVA ↔  Ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az immunszuppresszív szerekkel nem ajánlott. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen immunszuppresszív szerek expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció szervtranszplantáción átesett betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták.
<b>Protonpumpa-gátlók:</b> ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	LUM, IVA ↔  Ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a protonpumpa-gátlók magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen protonpumpa-gátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Gyógynövények:</b> Közönséges orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A közönséges orbáncfű általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor-kombináció egyidejű alkalmazása közönséges orbáncfűvel nem ajánlott. Az ivakaftor-expozíció csökkent lesz, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor-kombináció hatásosságát.
<b>Egyéb, klinikailag fontos egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</b>		
<b>Antiarritmiás szerek:</b> digoxin	LUM, IVA ↔  Digoxin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Ellenőrizni kell a digoxin szérumkoncentrációját, és a kívánt klinikai hatás eléréséhez titrálni kell az adagot. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a digoxin-expozíciót.
<b>Antikoagulánsok:</b> dabigatrán	LUM, IVA ↔  Dabigatrán ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Lumakaftor/ivakaftor-kombinációval együtt történő alkalmazás esetén megfelelő klinikai ellenőrzés szükséges. A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a dabigatrán adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a dabigatrán-expozíciót.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
warfarin	LUM, IVA ↔  Warfarin ↑ vagy ↓ A CYP2C9 LUM általi potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Amennyiben warfarin és lumakaftor/ivakaftor-kombináció együttes alkalmazása szükséges, ellenőrizni kell a nemzetközi normalizált arányt (international normalised ratio, INR). A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a warfarin-expozíciót.
<b>Antidepresszánsok:</b> citaloprá, eszitaloprá, szertralin	LUM, IVA ↔  Citaloprá, eszitaloprá, szertralin ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez az antidepresszánsok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti ezen antidepresszánsok expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
bupropion	LUM, IVA ↔  Bupropion ↓ A CYP2B6 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a bupropion magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a bupropion expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Szisztémás kortikoszteroidok:</b> metilprednizolon, prednizon	LUM, IVA ↔  Metilprednizolon, prednizon ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a szisztémás kortikoszteroidok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a metilprednizolon és a prednizon expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>H2-blokkolók:</b> ranitidin	LUM, IVA ↔  Ranitidin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a ranitidin adagjának módosítására lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció befolyásolhatja a ranitidin-expozíciót.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Hatóanyag neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Oralis antidiabetikumok:</b> repaglinid	LUM, IVA ↔  Repaglinid ↓ A CYP3A/2C8 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a repaglinid magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor-kombináció csökkentheti a repaglinid expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

Megjegyzés: ↑ = növekszik, ↓ = csökken, ↔ = nem változik; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

\* Klinikai interakciós vizsgálatok alapján. Az összes egyéb bemutatott interakció elméleti alapon előre jelzett interakció.

#### *Álpozitív THC vizeletvizsgálat*

Orkambi-kezelésben részesülő betegeknél a vizeletből végzett tetrahidrokannabinol (THC) szűrővizsgálat álpozitív eredményének eseteiről számoltak be. Az eredmények igazolására más megerősítő vizsgálómódszer alkalmazása mérlegelendő.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A lumakaftor/ivakaftor-kombináció terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. A lumakaftorral és ivakaftorral végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fejlődési és reprodukív toxicitás tekintetében, míg a lumakaftor alkalmazása mellett – csak az anyaállatra nézve toxikus dózisok mellett – észleltek hatásokat (lásd 5.3 pont). A lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt, kivéve, ha az anya klinikai állapota szükségessé teszi a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelést.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ivakaftor és/vagy lumakaftor és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok azt igazolták, hogy a lumakaftor és az ivakaftor egyaránt kiválasztódik a laktáló nőtény patkányok tejébe. Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A lumakaftor/ivakaftor alkalmazása előtt el kell dönten, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

#### Termékenység

A lumakaftor és/vagy ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A lumakaftor hím és nőtény patkányoknál nem befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat. Az ivakaftor hím és nőtény patkányoknál károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Orkambi hatóanyagainak egyike, az ivakaftor kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftor szédülést okozhat (lásd 4.8 pont).

Szédülést tapasztaló betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a tünet elmúlásáig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú klinikai vizsgálatok során a leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: dyspnoe (14,0% a placebo mellett tapasztalt 7,8%-kal szemben), hasmenés (11,0% a placebo mellett tapasztalt 8,4%-kal szemben) és hányinger (10,2% a placebo mellett tapasztalt 7,6%-kal szemben).

A súlyos mellékhatások hepatobiliaris események voltak, például a transzaminázszintek megemelkedése, cholestaticus hepatitis és hepaticus encephalopathia.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázat mutatja be a 12 éves és idősebb betegek 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálataiban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat), valamint a *CFTR* génen *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó 6-11 éves betegek 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatában (7. vizsgálat) tapasztalt mellékhatásokat, melyek felsorolása szervrendszer és gyakoriság szerint történt. A 4. táblázat az önmagában adott ivakaftor mellett tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza. A mellékhatások osztályozása a MedDRA gyakorisági besorolását követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**4. táblázat: Mellékhatások lumakaftor/ivakaftor-kombinációval és önmagában adott ivakaftorral kezelt betegeknél**

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nagyon gyakori	Nasopharyngitis*
	gyakori	Felső légúti fertőzés, rhinitis
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	Hypertonia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés*
	nem gyakori	Hepaticus encephalopathia <sup>†</sup>
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	Fülfájás*, kellemetlen érzés a fülben*, tinnitus*, a dobhártya hyperaemiája*, vestibularis zavar*
	nem gyakori	Pangó váladék a fülben*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Orrdugulás, dyspnoe, produktív köhögés, fokozott köpetürítés
	gyakori	Kóros légzés, oropharyngealis fájdalom, pangó váladék a melléküregekben*, rhinorrhoea, belövellt garat*, bronchospasmus
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Hasi fájdalom*, felhasi fájdalom, hasmenés, hányinger
	gyakori	Flatulencia, hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	A transzaminázszintek emelkedése
	nem gyakori	Cholestaticus hepatitis <sup>‡</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	Kiütés
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	gyakori	Rendszertelen menstruáció, dysmenorrhoea, metrorrhagia, csomó az emlőben*
	nem gyakori	Menorrhagia, amenorrhoea, polymenorrhoea, emlőgyulladás*, gynaecomastia*, az emlőbimbó rendellenessége*, az emlőbimbó fájdalma*, oligomenorrhoea
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	nagyon gyakori	Baktériumok jelenléte a köpetben*
	gyakori	A vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje
	nem gyakori	Emelkedett vérnyomás

\*Ivakaftor-monoterápiával végzett klinikai vizsgálatok során a betegeknél megfigyelt mellékhatások és gyakoriságaik.

<sup>†</sup> 738-ból 1 beteg

<sup>‡</sup> 738-ból 2 beteg

A hosszú távú, gyógyszerváltással végzett (ún. „rollover”) biztonságossági és hatásossági vizsgálat (3. vizsgálat) során további legfeljebb 96 héten át lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt 1029, 12 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegből származó biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatok során tapasztaltakhoz (lásd 5.1 pont).

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

##### *Hepatobiliaris mellékhatások*

Az 1. és 2. vizsgálat során az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) előfordulási gyakorisága a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél rendre 0,8%, 2,0% és 5,2%, míg placebóval kezelt betegeknél 0,5%, 1,9% és 5,1% volt. A transzaminázokkal összefüggő mellékhatások incidenciája 5,1% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél, és 4,6% azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak. Hét betegnél, akik lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelésben részesültek, a májjal kapcsolatos súlyos mellékhatások léptek fel emelkedett transzamináz-értékekkel, köztük 3 betegnél egyidejűleg az összbilirubinszint is emelkedett volt. A

lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazásának abbahagyása után a májfunkciós értékek minden betegnél visszatértek a kiindulási értékre vagy jelentős mértékben javultak (lásd 4.4 pont).

A placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatok során 7 olyan, lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt beteg közül, akiknél eleve cirrhosis és/vagy portalis hypertensio állt fenn, egy betegnél romló májfunkciót figyeltek meg emelkedett GOT (ASAT)-, GPT (ALAT)- és bilirubinszint, valamint hepaticus encephalopathia mellett. Ez a nemkívánatos esemény az adagolás megkezdésétől számított 5 napon belül lépett fel, és a lumakaftor/ivakaftor-kombináció alkalmazásának abbahagyását követően rendeződött (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követően a májfunkció dekompenzációjának – a halálos kimenetelű májelégtelenséget is beleértve – eseteiről számoltak be olyan CF-ban szenvedő betegnél, akik portalis hypertensióval járó, eleve fennálló cirrhosisban szenvedtek, és lumakaftor/ivakaftor-kezelésben részesültek (lásd 4.4 pont).

#### *Légzőszervi mellékhatások*

Az 1. és 2. vizsgálat során a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe, bronchospasmus és kóros légzés) 26,3% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek, ezzel szemben 17,0% volt azoknál a betegnél, akik placebót kaptak. Ezek a mellékhatások nagyobb gyakorisággal fordultak el azoknál a betegeknek, akiknél alacsonyabb volt a kezelés előtti FEV<sub>1</sub>. A nemkívánatos eseményeknek körülbelül kétharmada a kezelés első hetében kezdődött, és a legtöbb betegnél az adagolás megszakítása nélkül rendeződött. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepes intenzitású volt, nem volt súlyos, és nem eredményezte a kezelés abbahagyását (lásd 4.4 pont).

Egy 24 hetes, nyílt elrendezésű, IIIb fázisú klinikai vizsgálatban (5. vizsgálat), melyet 46, 12 éves és idősebb, előrehaladott tüdőbetegségben (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 29,1 (tartomány: 18,3-42,0)] szenvedő beteg bevonásával végeztek, a légzőrendszeri mellékhatások előfordulási gyakorisága 65,2% volt. Abban a 28 betegből álló alcsoportban, akiknél a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását teljes adagban (2 tabletta 12 óránként) kezdték meg, 71,4% volt az előfordulási gyakoriság, míg annál a 18 betegnél, akiknél a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását csökkentett adagban (1 tabletta 12 óránként legfeljebb 2 hétig, majd teljes dózissra emelve) kezdték meg, 55,6% volt az előfordulási gyakoriság. Azok közül a betegek közül, akiknél teljes dózisban kezdték meg a lumakaftor/ivakaftor alkalmazását, egy betegnél súlyos légzőrendszeri mellékhatás lépett fel, három betegnél a későbbiekben csökkentették a dózist, és három beteg abbahagyta a kezelést. Azoknál a betegeknek, akiknél fél adaggal kezdték el a kezelést, súlyos légzőrendszeri mellékhatás, dóziscsökkentés vagy a kezelés abbahagyása nem fordult elő (lásd 4.4 pont).

#### *Menstruációs zavarok*

Az 1. és 2. vizsgálat során a menstruációs zavarok összesített előfordulási gyakorisága (amenorrhoea, dysmenorrhoea, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, metrorrhagia, oligomenorrhoea és polymenorrhoea) 9,9 % volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt nőbetegeknek és 1,7% a placebóval kezelt nőknél. Ezek a menstruációval kapcsolatos tünetek gyakrabban léptek fel a hormonális fogamzásgátlót szedő nőbetegek alcsoportjában (25,0%), mint azoknál, akik nem szedtek hormonális fogamzásgátlókat (3,5%) (lásd 4.5 pont). Ezek a reakciók többnyire enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak, és nem voltak súlyosak. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek ezeknek a reakcióknak körülbelül kétharmada rendeződött, medián időtartamuk 10 nap volt.

#### *Emelkedett vérnyomás*

Az 1. és 2. vizsgálat során a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegek 0,9%-ánál (7/738) számoltak be emelkedett vérnyomással kapcsolatos mellékhatásokról (például hypertonia, emelkedett vérnyomás), míg a placebóval kezelt betegek egyikénél sem.

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm, diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 3,1 Hgmm, míg az átlagos diasztolés vérnyomása 1,8 Hgmm volt. A placebo-kezelésben részesült betegeknek (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm,



diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 0,9 Hgmm, és az átlagos diasztolés vérnyomásé szintén 0,9 Hgmm volt.

Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább két alkalommal 140 Hgmm-t meghaladó szisztolés vérnyomást vagy 90 Hgmm-t meghaladó diasztolés vérnyomást észleltek, sorrendben 3,4%, illetve 1,5% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknel, szemben a placebo-kezelésben részesült betegeknel tapasztalt 1,6%-os, illetve 0,5%-os arányokkal (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A biztonságossági adatokat 60, 2--5 éves (8. vizsgálat), 161, 6--11 éves (6. és 7. vizsgálat), valamint 194, 12--17 éves, CF-ban szenvedő betegnél gyűjtötték, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozták, és akik klinikai vizsgálatokban lumakaftor/ivakaftor-kombinációt kaptak. Az 1. és 2. vizsgálatba 12--17 éves beteget vontak be.

A biztonságossági profil ezeknél a gyermek- és serdülőkorú betegeknel általában megfelelt a felnőtt betegeknel tapasztaltaknak.

Egy 96 hetes, „rollover” kiterjesztett vizsgálatból – amelyet 57, 2 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek bevonásával végeztek – származó hosszú távú biztonságossági adatok általában összhangban voltak a megelőző 24 hetes vizsgálatokkal, amelyet 2-5 éves betegek bevonásával végeztek (8. vizsgálat), valamint a 6-11 éves betegeknel kapott biztonságossági adatokkal.

Egy 96 hetes, „rollover” kiterjesztett vizsgálatból – amelyet 239, 6 éves és idősebb, a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek bevonásával végeztek (9. vizsgálat) – származó hosszú távú biztonságossági adatok általában összhangban voltak a megelőző 24 hetes vizsgálatokkal, amelyeket 6-11 éves betegek bevonásával végeztek (6. és 7. vizsgálat).

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése 2-11 éves gyermekgyógyászati betegek körében Hepatobiliaris mellékhatások

Az 58, 6-11 éves beteg bevonásával végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (6. vizsgálat) az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) előfordulási gyakorisága rendre 5,3%, 8,8% és 19,3% volt. Az összbilirubinszint egyetlen betegnél sem haladta meg az ULN 2-szeresét. A lumakaftor/ivakaftor adagolását sikerült fenntartani vagy megszakítását követően újraindítani minden olyan betegnél, akinél a transzaminázszintek emelkedése fordult elő, egy beteget kivéve, aki végleg abbahagyta a kezelést.

A 204, 6--11 éves beteg bevonásával végzett 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban (7. vizsgálat) az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) előfordulási gyakorisága a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknel rendre 1,0%, 4,9% és 12,6%, míg a placebóval kezelt betegeknel 2,0%, 3,0% és 7,9% volt. Az összbilirubinszint egyetlen betegnél sem haladta meg az ULN 2-szeresét. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt csoportjában két beteg, és a placebo-csoportban szintén két beteg hagyta abba végleg a kezelést a transzaminázszintek emelkedése miatt.

A 60, 2--5 éves beteg bevonásával végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű III. fázisú klinikai vizsgálat (8. vizsgálat) során a transzaminázszintek (GOT [ASAT] vagy GPT [ALAT]) ULN 8-szorosát, 5-szörösét, illetve 3-szorosát meghaladó emelkedését tapasztaló betegek előfordulási gyakorisága rendre 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) és 15,0% (9/60). volt. Egyik betegnél sem következett be az összbilirubinszint ULN 2-szeresét meghaladó emelkedése. A transzaminázszintek megemelkedése miatt három beteg hagyta abba végleg a lumakaftor/ivakaftor-kezelést.

### Légzőszervi mellékhatások

Az 58, 6-11 éves beteg (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 91,4) bevonásával végzett 24 hetes, nyílt elrendezésű, III. fázisú klinikai vizsgálatban (6. vizsgálat) a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága 6,9% (4/58) volt.

A 6-11 éves betegek (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub>: 89,8) bevonásával végzett 24 hetes, placebokontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban (7. vizsgálat) a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága 18,4% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél, ezzel szemben 12,9% volt azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak. A terápia megkezdése után a ppFEV<sub>1</sub>-érték csökkenését figyelték meg az adag beadása után végzett sorozatos légzésfunkciós vizsgálatok során. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél az adag beadása előtt mért értékhez képest az adag beadása után 4-6 órával mért érték abszolút változása az 1. napon -7,7, a 15. napon pedig -1,3 volt. Az adag beadása utáni csökkenés a 16. hétre megszűnt.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A lumakaftor/ivakaftor túladagolása esetén nincs specifikus antidotum. A túladagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, melyekbe beletartozik az életfunkciók ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

A szupraterápiás dózis adagolásának időszakában a terápiás dózis adagolásának időszakához képest fokozott, 5%-os vagy afeletti előfordulási gyakorisággal jelentkező mellékhatások a következők voltak: fejfájás, generalizált bőrkivetés és emelkedett transzaminázszint.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: A légzőrendszerre ható egyéb készítmények; ATC kód: R07AX30

#### Hatásmechanizmus

A CFTR fehérje egy klorid-csatorna, amely több szerv epithelialis sejtjeinek felszínén megtalálható. A *F508del* mutáció többféle módon befolyásolja a CFTR fehérjét, elsősorban a cellularis feldolgozást és transzportot károsítja, ami csökkenti a CFTR mennyiségét a sejtfelszínen. A sejtfelszínre elérő kis mennyiségű *F508del*-CFTR fehérjét alacsony csatornanyitási valószínűség jellemzi (károsodott a csatorna kapuzási funkciója). A lumakaftor közvetlenül az *F508del*-CFTR-re hatva korrigálja a CFTR működését azáltal, hogy javítja a cellularis feldolgozást és transzportot, növelve ezzel a működő CFTR mennyiségét a sejtfelszínen. Az ivakaftor potenciálja a CFTR-t, ami a sejtfelszíni CFTR fehérje csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűségének növelésével elősegíti a fokozott kloridtranszportot. A lumakaftor és az ivakaftor együttes hatásának köszönhetően megnövekszik a sejtfelszíni *F508del*-CFTR mennyisége és javul a működése, ami fokozott kloridion-transzportot eredményez. Nem ismert a pontos mechanizmus, amellyel a lumakaftor javítja a *F508del*-CFTR cellularis feldolgozását és transzportját, illetve amellyel az ivakaftor potenciálja az *F508del*-CFTR-t.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások*

A verejték kloridszintjében az önmagában alkalmazott lumakaftor, illetve az ivakaftorral kombinációban alkalmazott lumakaftor hatására létrejövő változást egy kettős-vak, placebokontrollos II. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, amelybe 18 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket

vontak be. Ebben a vizsgálatban 10, (a *F508del-CFTR* mutációt homozigóta formában hordozó) beteg fejezte be az önmagában, 12 óránként adott 400 mg lumakaftorral 28 napon át végzett kezelést, amelyet ezt követően 250 mg ivakaftor 12 óránkénti, további 28 napon át történő alkalmazásával egészítettek ki, és 25, (az *F508del* mutáció homozigóta vagy heterozigóta formáját hordozó) beteg fejezte be a placebóval végzett kezelést. A 12 óránként önmagában adott 400 mg lumakaftorral, illetve placebóval végzett kezelés közötti különbség, melyet a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetéhez képest a 28. napra bekövetkezett átlagos változás alapján értékelték, statisztikailag szignifikáns, -8,2 mmol/l (95%-os CI: -14, -2) volt. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelés közötti különbség, melyet a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetéhez képest az 56. napra bekövetkezett átlagos változás alapján értékelték, statisztikailag szignifikáns, -11 mmol (95%-os CI: -18, -4) volt.

A 7. vizsgálatban (lásd: Klinikai hatásosság és biztonságosság), amelybe olyan 6-11 éves betegeket vontak be, akik *F508del-CFTR* mutációt hordoztak homozigóta formában, a verejték kloridszintjében a 24. hétre placebóhoz képest bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség (legkisebb négyzetösszegek átlaga) -24,9 mmol/l volt (névleges  $P < 0,0001$ ). A verejték kloridszintjében a 15. napra, illetve a 4. hétre a placebóhoz képest bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség (legkisebb négyzetösszegek átlaga) -20,8 mmol/l volt (95%-os CI: -23,4, -18,2; névleges  $P < 0,0001$ ).

Az *F508del-CFTR* mutáció homozigóta formáját hordozó 2-5 éves betegek bevonásával végzett 8. vizsgálatban a verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút csoporton belüli változás -31,7 mmol/l (95%-os CI: -35,7; -27,6) volt. Továbbá a verejték kloridszintjében a 2 hetes kiürülési időszak után (amit a gyógyszerleállításra adott válaszreakció értékelésére végeztek), a 24. hétről a 26. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változás 33,0 mmol/l-es növekedés volt (95%-os CI: 28,9; 37,1; névleges  $P < 0,0001$ ), ami a kiindulási értékre történő visszatérést jelzi a gyógyszer kiürülése után. A 24. héten a gyermekek 16%-ánál csökkent 60 mmol/l alá a verejték kloridszintje, és egyikükönél sem volt 30 mmol/l alatt.

#### *A FEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett változások*

A kettős-vak, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálatban, amelybe CF-ban szenvedő 18 éves és idősebb beteget vontak be, az önmagában vagy ivakaftorral kombinációban adott lumakaftor hatására a ppFEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett változásokat is értékelték. A 12 óránként önmagában adott 400 mg lumakaftorral és placebóval végzett kezelés közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett átlagos abszolút változás formájában értékelve -4,6 százalékpont (95%-os CI: -9,6, 0,4) volt a vizsgálat kezdetétől a 28. napig, 4,2 százalékpont (95%-os CI: -1,3, 9,7) a vizsgálat kezdetétől az 56. napig és 7,7 százalékpont (95%-os CI: 2,6, 12,8; statisztikailag szignifikáns) a 28. naptól az 56. napig (miután a lumakaftor-monoterápiát ivakaftorral egészítették ki).

#### *A szívfrekvencia csökkenése*

A 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatok során a kiindulási értékhez képest 6 ütés/perces maximális csökkenést figyeltek meg az átlagos szívfrekvenciában az 1. napon és a 15. napon, az adag beadása után nagyjából 4-6 óra elteltével. Ezekben a vizsgálatokban a 15. nap után nem ellenőrizték a szívfrekvenciát az adag beadása utáni időszakban. A 4. héttől az adag beadása előtti átlagos szívfrekvenciában bekövetkezett csökkenés 1-2 ütés/perc között mozgott a kiindulási értékhez képest a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél. Azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akiknél a kezelés alatt 50 ütés/perc alatti szívfrekvencia fordult elő, 11% volt a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél, míg a placebóval kezelt betegeknél 4,9% volt.

#### *A szív elektrofiziológiája*

A QT-szakasz részletes klinikai vizsgálatában, melynek során napi egyszer 600 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor vagy napi egyszeri 1000 mg lumakaftor/12 óránként 450 mg ivakaftor alkalmazását vizsgálták, nem figyeltek meg számottevő változást a QTc-intervallumban vagy a vérnyomásban

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő, a CFTR génen F508del mutáció homozigóta formáját hordozó betegekkel végzett vizsgálatok*

A lumakaftor/ivakaftor hatásosságát a CFTR génen a F508del mutáció homozigóta formáját hordozó betegeknél két randomizált, kettős-vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat során értékelték, melybe 1108, klinikailag stabil állapotú CF-ban szenvedő beteget vontak be, akik közül 737 beteget randomizáltak lumakaftor/ivakaftor-kombinációra, és kezeltek ezzel a kombinációval. A betegeket mindkét vizsgálatban 1:1:1 arányban randomizálták naponta egyszer 600 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránkénti vagy 400 mg lumakaftor 12 óránként/250 mg ivakaftor 12 óránként történő alkalmazására, illetve placebo alkalmazására. A betegek zsírtartalmú étellel bevéve, 24 héten át szedték a vizsgálati gyógyszert a számukra rendelt CF elleni terápiák (például bronchodilatátorok, inhalációs antibiotikumok, dornáz-alfa és hipertóniás sóoldat) mellett. Ezekből a vizsgálatokból a betegek átkerülhettek egy vak jellegű kiterjesztett vizsgálatba.

Az 1. vizsgálat során 549, 12 éves és idősebb (átlagos életkor: 25,1 év), CF-ban szenvedő beteget értékelték, akinél a várt FEV<sub>1</sub> százalékos értéke (ppFEV<sub>1</sub>) 40-90 között volt (az átlagos ppFEV<sub>1</sub> 60,7 volt a vizsgálat kezdetén [tartomány: 31,1-94,0]). A 2. vizsgálat során 559, 12 éves és idősebb (átlagos életkor: 25,0 év) beteget értékelték, akiknél a szűréskor a ppFEV<sub>1</sub>-érték 40-90 között volt (az átlagos ppFEV<sub>1</sub> 60,5 volt a vizsgálat kezdetén [tartomány: 31,3-99,8]). Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek a kórelőzményében kolonizáció szerepelt olyan mikroorganizmusokkal, mint a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vagy *Mycobacterium abscessus*, illetve akiknél 3 vagy több alkalommal fordultak elő kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (GOT [ASAT], GPT [ALAT], AP, GGT eléri vagy meghaladja az ULN 3-szorosát vagy az összbilirubinszint eléri vagy meghaladja az ULN 2-szeresét).

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás volt. Az egyéb hatásossági változók közé tartozott a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett relatív változás, a BMI-ben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett abszolút változás, a CFQ-R légzőrendszeri doménjében a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett abszolút változás, a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hétre legalább 5%-os relatív változást elérő betegek aránya, valamint a 24. hétig fellépő pulmonális exacerbatiók száma (beleértve a hospitalizációt vagy iv. antibiotikus terápiát igénylő exacerbatiókat is).

A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés mindkét vizsgálatban a ppFEV<sub>1</sub>-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (5. táblázat). A ppFEV<sub>1</sub>-érték átlagos javulása gyorsan (a 15. napon) jelentkezett, és a 24 hetes kezelési időszak alatt mindvégig fennmaradt. A 15. napon a 12 óránként alkalmazott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelések közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében 2,51 százalékpont volt az 1. és 2. vizsgálat összevont adatai alapján ( $P < 0,0001$ ). A ppFEV<sub>1</sub>-értékben javulást figyeltek meg, függetlenül az életkortól, a betegség súlyosságától, a nemtől és a földrajzi régiótól. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett III. fázisú vizsgálatokba 81 olyan beteget vontak be, akiknél a ppFEV<sub>1</sub>-érték a vizsgálat kezdetén 40 alatti volt. Ebben az alcsoportban hasonló volt a kezelések közötti különbség, mint amit a legalább 40-es ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkezőknél megfigyeltek. A 24. héten a 12 óránként alkalmazott 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor-kombinációval, illetve placebóval végzett kezelések közötti különbség a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében az 1. és 2. vizsgálat összevont adatai alapján 3,39 százalékpont ( $P = 0,0382$ ) volt a 40 alatti ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknél és 2,47 százalékpont ( $P < 0,0001$ ) a legalább 40-es ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknél.

**5. táblázat: Az 1. vizsgálat és a 2. vizsgálat elsődleges és fő másodlagos kimeneteli mutatóinak összefoglalása\***

		1. vizsgálat		2. vizsgálat		Összevontan (1. és 2. vizsgálat)	
		Placebo (n = 184)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 182)	Placebo (n = 187)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 187)	Placebo (n = 371)	400 mg LUM 12 óránként/250 mg IVA 12 óránként (n = 369)
<b>A</b> <b>ppFEV<sub>1</sub>-értékben</b> <b>a 24. héten</b> <b>tapasztalt</b> <b>abszolút változás</b> <b>(százalékpont)</b>	Kezelések közötti különbség	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P < 0,0001)
	Csoporton belüli változás	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
<b>A</b> <b>ppFEV<sub>1</sub>-értékben</b> <b>a 24. héten</b> <b>tapasztalt relatív</b> <b>változás (%)</b>	Kezelések közötti különbség	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	4,4 (P < 0,0001)
	Csoporton belüli változás	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
<b>A BMI-ben a</b> <b>24. héten</b> <b>tapasztalt</b> <b>abszolút változás</b> <b>(kg/m<sup>2</sup>)</b>	Kezelések közötti különbség	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P = 0,0001) <sup>†</sup>	–	0,24 (P = 0,0004)
	Csoporton belüli változás	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
<b>A CFQ-R</b> <b>légzőrendszeri</b> <b>doménjének</b> <b>pontszámában a</b> <b>24. héten</b> <b>tapasztalt</b> <b>abszolút változás</b> <b>(pont)</b>	Kezelések közötti különbség	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Csoporton belüli változás	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
<b>A</b> <b>ppFEV<sub>1</sub>-értékben</b> <b>a 24. héten</b> <b>≥ 5%-os relatív</b> <b>változást mutató</b> <b>betegek aránya</b>	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Esélyhánya dos	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>A 24. hétig</b> <b>bekövetkezett</b> <b>pulmonalis</b> <b>exacerbatiók</b> <b>száma</b>	Események száma (előfordulás 48 hétre vonatkoztat va)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatív kockázat	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\*Valamennyi vizsgálat során hierarchikus statisztikai próbákat végeztek mindegyik aktív kezelési karon az elsődleges és másodlagos végpontok vs. placebo tekintetében; mindegyik lépésnél a statisztikai szignifikancia feltétele volt a 0,0250-es vagy ennél alacsonyabb *P*-érték, és hogy minden korábbi próba esetében is teljesüljön ez a szignifikancia-szint.

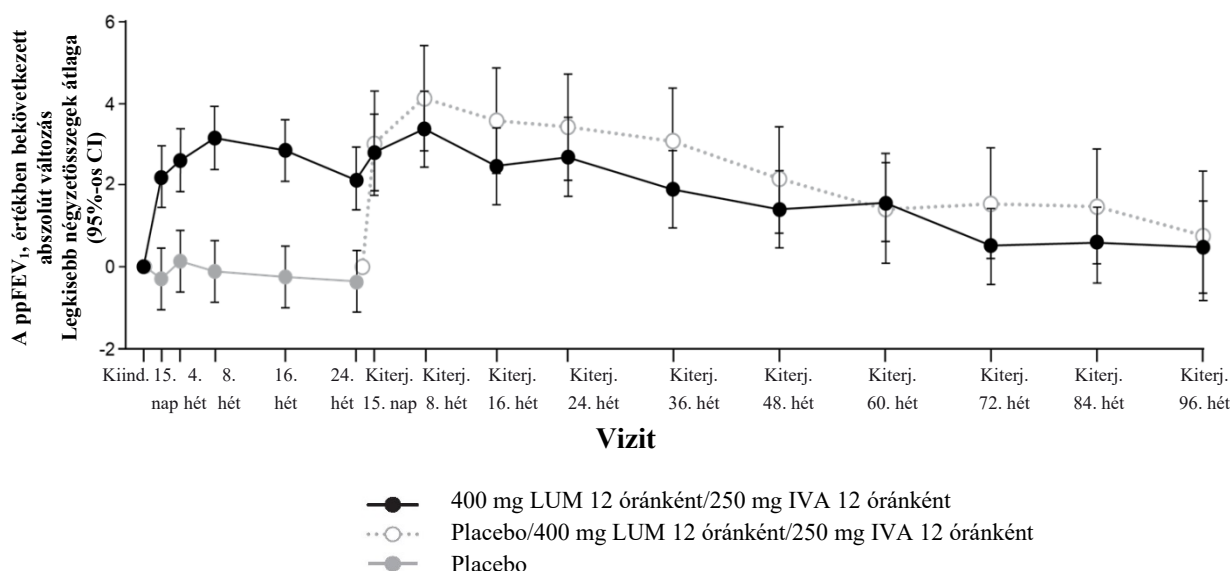
<sup>†</sup>A hierarchikus statisztikai próbák során igazolt statisztikai szignifikanciát jelzi.

A 24. héten a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknek a placebóval kezeltékhez képest szignifikáns mértékben magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél nem következett be pulmonalis exacerbatio. Az összevont elemzésben a 24. hétig előfordult exacerbatiók relatív kockázata a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt vizsgálati alanyoknál (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként; n = 369) 0,61 (P < 0,0001) volt, ami 39%-os csökkenést jelent a placebóhoz képest. Az évenkénti eseménygyakoriság, 48 hétre évesítve 0,70 volt a lumakaftor/ivakaftor-csoportban, és 1,14 a placebo-csoportban. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés a placebóhoz képest szignifikáns mértékben, 61%-kal csökkentette a hospitalizációt igénylő exacerbatiók kockázatát (relatív kockázat = 0,39, P < 0,0001; 48 heti eseménygyakoriság 0,17 a lumakaftor/ivakaftor kombináció, és 0,45 a placebo esetében), valamint 56%-kal csökkentette az intravénás antibiotikumok alkalmazását igénylő exacerbatiók előfordulását (relatív kockázat = 0,44, P < 0,0001; 48 heti eseménygyakoriság a lumakaftor/ivakaftor esetében 0,25, a placebo esetében pedig 0,58). Ezeket az eredményeket az egyes vizsgálatok során végzett hierarchikus statisztikai próbák keretében nem tekintették statisztikailag szignifikánsnak.

*Hosszú távú biztonságossági és hatásossági, gyógyszer váltással végzett („rollover”) vizsgálat*  
A 3. vizsgálat egy III. fázisú, párhuzamos csoportos, multicentrikus, gyógyszer váltással végzett („rollover”), kiterjesztett vizsgálat volt, amelybe 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket vontak be az 1. vizsgálatból és a 2. vizsgálatból. Ezt a kiterjesztett vizsgálatot a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére tervezték. Az 1108 beteg közül, akik az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban bármilyen kezelésben részesültek, 1029 (93%) beteg kapta az aktív kezelés adagjait (600 mg lumakaftor naponta egyszer/250 mg ivakaftor 12 óránként vagy 400 mg lumakaftor 12 óránként/250 mg ivakaftor 12 óránként) a 3. vizsgálat során további 96 héten át (vagyis összesen legfeljebb 120 héten át). E kiterjesztett vizsgálat elsődleges hatásossági elemzésébe a 3. vizsgálat 72. hetéig kapott adatokat vonták be, és szenzitivitási elemzést végeztek a 3. vizsgálat 96. hetéig kapott adatokkal.

Az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél a 3. vizsgálat folyamán további 96 héten át tartó hatást figyelték meg a vizsgálat megkezdéséhez képest. Azoknál a betegeknél, akiket placebóról az aktív kezelésre állítottak át, hasonló változásokat figyelték meg, mint amelyeket az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél észleltek (lásd az 5. táblázatot). A 3. vizsgálatból származó eredményeket az 1. ábra és a 6. táblázat mutatja be.

**1. ábra: A várt FEV<sub>1</sub> százalékos értékében a vizsgálat kezdetéhez képest az egyes vizitekre bekövetkezett abszolút változás†**



† Az 1., 2. és 3. vizsgálatokból kapott adatok

**6. táblázat: A lumakaftor/ivakaftor hosszú távú hatása a 3. vizsgálatban\***

	Áttérés placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/ 12 óránként adott 250 mg ivakaftor kezelésre (n = 176)**			400 mg lumakaftor 12 óránként/ 250 mg ivakaftor 12 óránként (n = 369)†		
	Legkisebb négyzet- összegek átlaga			Legkisebb négyzet- összegek átlaga		
Kiindulás és végpont	Átlag (SD)	(95%-os CI)	P-érték	Átlag (SD)	(95%-os CI)	P-érték
<b>Kiindulási ppFEV<sub>1</sub>‡</b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (százalékpont)</b>						
	(n = 134)			(n = 273)		
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete	1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		0,5 (-0,4; 1,5)		0,2806
	(n = 75)			(n = 147)		
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		0,5 (-0,7; 1,6)		0,4231
<b>A ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiindulási értékéhez képest tapasztalt relatív változás (%)</b>						
	(n = 134)			(n = 273)		
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete	2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		1,4 (-0,3; 3,2)		0,1074
	(n = 75)			(n = 147)		
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		1,2 (-0,8; 3,3)		0,2372
<b>Kiindulási BMI (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>A BMI-ben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
	(n = 145)			(n = 289)		
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete	0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		0,69 (0,56; 0,81)		< 0,0001
	(n = 80)			(n = 155)		
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		0,96 (0,81; 1,11)		< 0,0001
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének kiindulási pontszáma (pont)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában tapasztalt abszolút változás (pont)</b>						
	(n = 135)			(n = 269)		
A kiterjesztett vizsgálat 72. hete	3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		5,7 (3,8; 7,5)		< 0,0001
	(n = 81)			(n = 165)		
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete	0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		3,5 (1,3; 5,8)		0,0018

Kiindulás és végpont	Áttérés placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/ 12 óránként adott 250 mg ivakaftor kezelésre (n = 176)**			400 mg lumakaftor 12 óránként/ 250 mg ivakaftor 12 óránként (n = 369)†		
	Legkisebb négyzet- összegek átlaga			Legkisebb négyzet- összegek átlaga		
	Átlag (SD)	(95%-os CI)	P-érték	Átlag (SD)	(95%-os CI)	P-érték
<b>Pulmonalis exacerbatiók száma (események) ** † ***</b>						
Események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Hospitalizációt igénylő események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Intravénás antibiotikum- kezelést igénylő események száma betegévenként (95%-os CI) (gyakoriság 48 hétre vetítve)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

\* Összesen 82% (a részvételre alkalmas 516 beteg közül 421) teljesített 72 hetet ebből a vizsgálatból; 42% teljesített 96 hetet. A betegek többsége nem biztonságossági problémák miatt hagyta abba a vizsgálatot.

\*\* Azoknál a betegeknél, akik az 1. és 2. vizsgálatból kerültek át (a placebóról lumakaftor/ivakaftor-kezelésre váltók csoportja) legfeljebb 96 hét volt az expozíció teljes időtartama. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésben részesülő csoportra vonatkozó adatszolgáltatás megegyezik az ajánlott adagolással.

\*\*\* A betegévenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.

† Azoknál a betegeknél, akik az 1. és 2. vizsgálatból kerültek át (a lumakaftor/ivakaftor-kezelésről placebóra váltók csoportja), legfeljebb 120 hét volt az expozíció teljes időtartama. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésben részesülő csoportra vonatkozó adatszolgáltatás megegyezik az ajánlott adagolással.

‡ A placebóról 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-kezelésre átváltított csoport kiindulási értékét a 3. vizsgálat kiindulási értéke képezte. A 12 óránként adott 400 mg lumakaftor/12 óránként adott 250 mg ivakaftor-csoport kiindulási értékét az 1. és 2. vizsgálat kiindulási értéke képezte.

#### *CF-ban szenvedő, a CFTR génen F508del mutáció heterozigóta formáját hordozó betegekkel végzett vizsgálatok*

A 4. vizsgálat egy multicentrikus, kettős-vak, randomizált, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet 125, 18 éves és idősebb CF-ban szenvedő beteg bevonásával végeztek, akiknél a ppFEV<sub>1</sub>-érték a 40-től 90-ig terjedő tartományba esett (a 90-es értéket is beleszámítva), és *F508del* mutációt hordoztak az egyik allélen, valamint a második allélen egy olyan egyéb mutációt, amely várhatóan a CFTR termelődésének hiányát vagy *in vitro* ivakaftorra rezisztens CFTR-t eredményez.

A betegek vagy lumakaftor/ivakaftor-kombinációt (n = 62) vagy placebót (n = 63) kaptak a számukra rendelt CF elleni terápiák mellett. Az elsődleges végpont a légzésfunkcióban bekövetkezett javulás volt, amelyet a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest az 56. napra bekövetkezett átlagos abszolút változás alapján határoztak meg. Az lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett kezelés a placebohoz képest nem eredményezett szignifikáns javulást a ppFEV<sub>1</sub>-értékben azoknál a CF-ban szenvedő betegeknél, akik a *CFTR* génen a *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozták (a kezelések közötti különbség 0,60 [P = 0,5978]), továbbá nem idézett elő számottevő javulást a BMI-ben vagy a testtömegben (lásd 4.4 pont).

#### *Olyan, CF-ban szenvedő, 6-11 éves betegek bevonásával végzett vizsgálatok, akik a CFTR génen F508del mutációt hordoznak homozigóta formában*

A 7. vizsgálat egy 24 hetes, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat volt, amelybe 204, 6-11 éves (átlagos életkor 8,8 év), CF-ban szenvedő beteget vontak be. A 7. vizsgálatban olyan vizsgálati alanyokat értékelték, akiknél a pulmonalis clearance index (LCI<sub>2.5</sub>) legalább 7,5 volt az első szűrési viziten (átlagos kiindulási LCI<sub>2.5</sub>: 10,28 [tartomány: 6,55-16,38]) és a ppFEV<sub>1</sub> legalább 70 volt



a szűréskor (átlagos kiindulási ppFEV<sub>1</sub> 89,8 [tartomány: 48,6-119,6]). A betegek a számukra rendelt CF-kezelések mellett 12 óránként vagy 200 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor-kombinációt (n = 103) vagy placebót kaptak (n = 101). Azokat a betegeket, akiknél 2 vagy több alkalommal tapasztaltak kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket (az ULN 3-szorosát elérő vagy meghaladó GOT [ASAT]-, GPT [ALAT]-, AP-, GGT-szint) vagy az ULN 5-szörösét meghaladó GOT (ASAT)- vagy GPT (ALAT)-szintet vagy az ULN 2-szeresét meghaladó összbilirubinszintet, kizárták a vizsgálatból.

Az elsődleges hatásossági végpont az LCI<sub>2,5</sub>-értékben a kiindulási értékhez képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás volt. A fő másodlagos végpontok közé tartozott a verejték kloridszintjében a kiindulási értékhez képest a 15. napra és a 4. hétre, valamint a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változás (lásd: Farmakodinámiás hatások), a BMI-ben a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás, a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás. Az eredményeket a 7. táblázat mutatja be alább:

**7. táblázat: A 7. vizsgálat elsődleges és főbb másodlagos kimeneteli mutatóinak összefoglalása**

		<b>Placebo (n = 101)</b>	<b>200 mg LUM/250 mg IVA 12 óránként (n = 103)</b>
<b>Elsődleges végpont</b>			
<b>A pulmonalis clearance indexben (LCI<sub>2,5</sub>) a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás</b>	Kezelések közötti különbség	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Csoporton belüli változás	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Fő másodlagos végpontok*</b>			
<b>A BMI-ben a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Kezelések közötti különbség	–	0,11 (P = 0,2522)
	Csoporton belüli változás	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában a 24. héten tapasztalt abszolút változás (pont)</b>	Kezelések közötti különbség	–	2,5 (P = 0,0628)
	Csoporton belüli változás	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* A vizsgálatban a fő másodlagos és egyéb másodlagos végpontokat értékelték.

A várt FEV<sub>1</sub> százalékos értékét szintén klinikailag jelentős egyéb másodlagos végpontként értékelték. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációval kezelt betegeknél a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett abszolút változás tekintetében a kezelések közötti különbség 2,4 volt (P = 0,0182).

A 6. és a 7. vizsgálatból 6 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegeket vontak be egy III. fázisú, multicentrikus, „rollover” kiterjesztett vizsgálatba (9. vizsgálat). Ezt a kiterjesztett vizsgálatot a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval végzett hosszú távú kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére tervezték. A 262 beteg közül, aki a 6. vizsgálatban vagy a 7. vizsgálatban bármilyen kezelést kaptak, 239 (91%) kapott a kiterjesztett vizsgálatban valamilyen dózisban aktív kezelést (a 6-< 12 éves betegek 12 óránként 200 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor-kombinációt; a ≥ 12 éves betegek 12 óránként 400 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor-kombinációt) további 96 héten át (vagyis összesen legfeljebb 120 héten át) (lásd 4.8 pont). A másodlagos hatásossági eredményeket és a pulmonalis exacerbációk betegévenkénti eseménygyakoriságát a 8. táblázat mutatja be.

**8. táblázat: A lumakaftor/ivakaftor hosszú távú hatása a 9. vizsgálatban**

	Váltás placebóról lumakaftor/ivakaftor-kezelésre (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)		Legkisebb négyzetösszegek átlaga (95%-os CI)	
Kiindulás és végpont	Átlag (SD)		Átlag (SD)	
	n = 101		n = 128	
Kiindulási LCI <sub>2,5</sub> <sup>***</sup>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Az LCI <sub>2,5</sub> értékben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás				
		(n = 69)		(n = 88)
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		-0,86 (-1,33; -0,38)		-0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Kiindulási BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>‡</sup>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
A BMI-ben a kiindulási értékhez képest tapasztalt abszolút változás (kg/m <sup>2</sup> )				
		(n = 83)		(n = 130)
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		2,04 (1,77; 2,31)		1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
A CFQ-R <sup>‡</sup> légzőrendszeri doménjének kiindulási pontszáma (pont)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
A CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában tapasztalt abszolút változás (pont)				
		(n = 65)		(n = 108)
A kiterjesztett vizsgálat 96. hete		6,6 (3,1; 10,0)		7,4 (4,8; 10,0)
Pulmonalis exacerbatiók száma (események) (7. vizsgálat, FAS és ROS) <sup>†</sup>				
		n = 96		n = 103
Események száma betegévenként (95%-os CI)		0,30 (0,21; 0,43)		0,45 (0,33; 0,61)

\*A 7. vizsgálatban placebóval kezelt (n = 96), és a kiterjesztett vizsgálatban LUM/IVA-kezelésre átváltított vizsgálati alanyok (P-L/I). Bármelyik korábbi vizsgálatban LUM/IVA-kombinációval kezelt [6. vizsgálat (n = 49) vagy 7. vizsgálat (n = 94)], és a kiterjesztett vizsgálatban az aktív LUM/IVA-kezelést folytató vizsgálati alanyok (L/I-L/I).

<sup>‡</sup>Mindkét csoport (P-L/I és L/I-L/I) esetében a 6. vizsgálat és a 7. vizsgálat (megelőző vizsgálat) kiindulási értékeit tekintették kiindulásnak, és a vonatkozó „n” a megelőző vizsgálat elemzési csoportját jelenti.

\*\*Az LCI alvizsgálatban 117 vizsgálati alany vett részt az L/I-L/I-csoportban, és 96 vizsgálati alany a P-L/I-csoportban.

<sup>†</sup>FAS = a teljes elemzési csoportba (full analysis set) (n = 103) azok a vizsgálati alanyok tartoznak, akik L/I-kezelést kaptak a 7. vizsgálatban és a 9. vizsgálatban, az L/I-re vonatkozó kumulatív vizsgálati időszakban értékelve; ROS = a „rollover” csoportba (rollover set) (n = 96) azok a vizsgálati alanyok tartoznak, akik a 7. vizsgálatban placebót, a 9. vizsgálatban pedig L/I-kezelést kaptak, a 9. vizsgálatra vonatkozó aktuális vizsgálati időszakban értékelve.

8. vizsgálat: A CFTR-génen az F508del mutáció homozigóta változatát hordozó 2-5 éves, CF-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél végzett biztonságossági és tolerálhatósági vizsgálat  
A 8. vizsgálatban 60, a szűrés időpontjában 2–5 éves (átlagos életkor a szűréskor: 3,7 év) beteget értékelték. A betegek ételbe kevert granulátumot kaptak 12 óránként a szűrés kori testtömegük alapján, a 14 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek (n = 19) 100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor adagban, a 14 kg vagy magasabb testtömegű betegek (n = 41) pedig 150 mg lumakaftor/188 mg ivakaftor adagban 24 héten át, a számukra előírt CF-terápiák mellett. A gyógyszerleállítás hatásának értékelésére a betegeknél biztonságossági utánkövetési vizitit végeztek egy 2 hetes kiürülési időszak után.

A másodlagos végpontok közé tartozott a verejték kloridszintjében a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkező abszolút változás és a verejték kloridszintjében a 24. hétről a 26. hétre bekövetkező abszolút változás (lásd: Farmakodinámiás hatások), továbbá a 9. táblázatban felsorolt végpontok. A 2-5 éves, cysticus fibrosisban szenvedő gyermekeknél ezen változások nagyságrendjének klinikai relevanciáját hosszabb távú kezelés során nem igazolták egyértelműen.

#### 9. táblázat: A 8. vizsgálat másodlagos végpontjainak összefoglalása

Másodlagos végpontok*	LUM/IVA
A testtömegindex (BMI) abszolút változása a kiinduláshoz képest	n = 57 0,27 95% CI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Az életkornak megfelelő BMI z-pontszámának abszolút változása a kiinduláshoz képest	n = 57 0,29 95% CI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
A testtömeg (kg) abszolút változása a kiinduláshoz képest	n = 57 1,4 95% CI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Az életkornak megfelelő z-pontszám abszolút változása a kiinduláshoz képest	n = 57 0,26 95% CI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
A testmagasság (cm) abszolút változása a kiinduláshoz képest	n = 57 3,6 95% CI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Az életkornak megfelelő testmagasság z-pontszámának változása a kiinduláshoz képest	n = 57 0,09 95% CI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
A széklet elasztáz-1 (FE-1) szint (µg/g) abszolút változása a kiinduláshoz képest**	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

Megjegyzés: A táblázatban szereplő P-értékek névleges értékek.

\* A felsorolt végpontok esetében a kiinduláshoz képest bekövetkezett abszolút változás a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos abszolút változást jelenti.

\*\* Az összes betegnél hasnyálmirigy-elégtelenség állt fenn a vizsgálat kezdetén. A 48 beteg közül annál a három betegnél, akinél a széklet elasztáz-1-érték 100 µg/g alatt volt, a 24. hétre 200 µg/g-os vagy afeletti értéket értek el.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Orkambi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

#### 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lumakaftor-expozíció (AUC) egészséges felnőtt önkénteseknél körülbelül 2-szerese a CF-ban szenvedő betegeknek tapasztalt expozíciónak. Az ivakaftor-expozíció egészséges felnőtt önkénteseknél és CF-ban szenvedő betegeknek hasonló. Napi kétszeri adagolás mellett a lumakaftor és az ivakaftor egészséges vizsgálati alanyoknál általában 7 napi kezelés után érte el a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációját, és az akkumulációs arány 1,9 volt a lumakaftor esetében. Az ivakaftor dinamikus egyensúlyi koncentrációja a lumakaftor CYP3A-indukáló hatása miatt alacsonyabb, mint az 1. napi koncentrációja (lásd 4.5 pont).

A 12 óránként 400 mg lumakaftor/12 óránként 250 mg ivakaftor étkezés utáni *per os* alkalmazását követően dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos (±SD) AUC<sub>0-12h</sub> 198 (64,8) µg·h/ml volt a lumakaftor és 3,66 (2,25) µg·h/ml az ivakaftor esetében, a C<sub>max</sub> pedig 25,0 (7,96) µg/ml a lumakaftor,

és 0,602 (0,304)  $\mu\text{g/ml}$  az ivakaftor esetében. Az ivakaftor önmagában, 12 óránként 150 mg-os adagban, étkezés utáni per os alkalmazását követően dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos ( $\pm\text{SD}$ )  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , a  $\text{C}_{\text{max}}$  pedig 1,12 (0,319)  $\mu\text{g/ml}$  volt.

### Felszívódás

A lumakaftor ismételt orális dózisainak beadása után a lumakaftor-expozíció a 24 óránként 50 mg-tól 1000 mg-ig terjedő tartományban általában a dózisarányosan emelkedett. A lumakaftor-expozíció az éhgyomorra történő bevételhez képest körülbelül 2,0-szeresére emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták. A lumakaftor medián (tartomány)  $t_{\text{max}}$ -értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (2,0; 9,0).

Az ivakaftor lumakaftorral kombinált ismételt orális dózisainak beadása után az ivakaftor-expozíció a 12 óránként 150 mg-tól a 12 óránként 250 mg-ig terjedő tartományban általában a dózissal párhuzamosan emelkedett. Egészséges önkénteseknél lumakaftorral kombinációban alkalmazva az ivakaftor expozíciója körülbelül 3-szorosára emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták be. A lumakaftor/ivakaftor-kombinációt ezért zsírtartalmú étellel együtt kell alkalmazni. Az ivakaftor medián (tartomány)  $t_{\text{max}}$ -értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (2,0; 6,0).

### Eloszlás

A lumakaftor körülbelül 99%-ban plazmafehérjékhez kötött, főként albuminhoz. CF-ban szenvedő betegeknél 12 óránként 400 mg étkezés után történő alkalmazását követően az átlagos becsült látszólagos eloszlási térfogat [százalékértékben kifejezett variációs koefficiens (CV)] 23,5 l (48,7%) volt a centrális kompartment és 33,3 l (30,5%) a perifériás kompartment esetében.

Az ivakaftor körülbelül 99%-ban plazmafehérjékhez kötött, főként alfa 1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz. 12 óránként 250 mg ivakaftor lumakaftorral kombinációban történő alkalmazását követően az átlagos becsült látszólagos eloszlási térfogat a centrális és perifériás kompartmentek esetében (CV) rendre 95,0 l (53,9%) és 201 l (26,6%) volt.

*In vitro* vizsgálatok azt igazolták, hogy a lumakaftor szubsztrátja az emlőrák rezisztencia proteinnek (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

### Biotranszformáció

A lumakaftor emberben nem metabolizálódik nagy mértékben, a lumakaftor nagy része változatlan formában, a széklettel választódik ki. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy a lumakaftor főként oxidáció és glükuronidáció útján metabolizálódik.

Az ivakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1 és M6. Az M1 az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M6 az ivakaftor potenciáljának kevesebb mint ötvenedével rendelkezik, és farmakológiailag nem tekinthető aktívnak.

### Elimináció

A lumakaftor orális alkalmazása után nagyrészt (51%) változatlan formában, a széklettel ürül. A lumakaftor változatlan formában, vizelettel történő ürülése elhanyagolható volt. A látszólagos terminális felezési idő körülbelül 26 óra. A lumakaftor becsült átlagos látszólagos clearance-e (CL/F) CF-ban szenvedő betegeknél 2,38 l/h (29,4%) volt.

Az ivakaftor önmagában történő orális alkalmazása után nagyrészt (87,8%) a széklettel ürül metabolikus átalakulást követően. Az ivakaftor ürülése a vizelettel változatlan vegyület formájában elhanyagolható volt. Egészséges vizsgálati alanyoknál a lumakaftorral együtt adott ivakaftor felezési

ideje körülbelül 9 óra. A lumakaftorral kombinációban adott ivakaftor átlagos becsült CL/F (CV) értéke CF-ban szenvedő betegeknél 25,1 l/óra (40,5%) volt.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

Közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh B stádium, 7–9-es pontszám) szenvedő vizsgálati alanyoknál a lumakaftor/ivakaftor-kombináció ismételt adagjainak 10 napon át történt alkalmazása után magasabb volt az expozíció (az  $AUC_{0-12hr}$  körülbelül 50%-kal, a  $C_{max}$  pedig körülbelül 30%-kal), mint a hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges vizsgálati alanyoknál. Nem vizsgálták az enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium, 5-6-os pontszám) hatását az ivakaftorral kombinációban alkalmazott lumakaftor farmakokinetikájára, de az expozíció várt emelkedése 50%-nál alacsonyabb mértékű.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium, 10–15-ös pontszám) szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat, de az expozíció várhatóan nagyobb mértékű lesz, mint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

#### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval. Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során a lumakaftort önmagában alkalmazták, a lumakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az összradioaktivitásnak mindössze 8,6%-át nyerték vissza a vizeletből, 0,18%-át a változatlan kiindulási vegyület formájában). Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során az ivakaftort önmagában alkalmazták, az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az összradioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből). A kreatinin-clearance függvényében vizsgált clearance populációs farmakokinetikai elemzése során nem észleltek trendet az enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál (lásd 4.2 pont).

#### *Idősek*

A lumakaftor/ivakaftor-kombináció biztonságosságát és hatásosságát 65 éves vagy idősebb betegek esetében nem vizsgálták.

#### *Nem*

A nem lumakaftor farmakokinetikájára gyakorolt hatását a lumakaftorral végzett klinikai vizsgálatokból származó adatok populációs farmakokinetikai elemzésének felhasználásával értékelték. Az eredmények azt jelzik, hogy nincs lényeges különbség férfiak és nők között a lumakaftor, illetve ivakaftor farmakokinetikai paramétereiben. Nem szükséges az adag nemtől függő módosítása.

#### *Gyermekek és serdülők*

Populációs (farmakokinetikai) elemzések alapján az expozíciók hasonlóak voltak a felnőtt- és a gyermekgyógyászati populációban, amint az alább, a 10. táblázatban látható:

**10. táblázat: Átlagos (SD) lumakaftor- és ivakaftor-expozíció korcsoportonként**

Korcsoport	Adag	Átlagos lumakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)	Átlagos ivakaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)
2–5 éves és 14 kg vagy alacsonyabb testtömegű betegek	100 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor tasak 12 óránként	180 (45,5)	5,92 (4,61)
2–5 éves, 14 kg vagy nagyobb testtömegű betegek	150 mg lumakaftor/188 mg ivakaftor tasak 12 óránként	217 (48,6)	5,90 (1,93)
6–11 éves betegek	200 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor 12 óránként	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12 évesnél idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegek	400 mg lumakaftor /250 mg ivakaftor 12 óránként	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Lumakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Kifejezetten a lumakaftor fototoxicitásának felmérésére irányuló vizsgálatokat nem végeztek, de a rendelkezésre álló nem klinikai és klinikai adatok arra utalnak, hogy nem rendelkezik fototoxikus hatással.

#### Ivakaftor

Az ismételt adagolású vizsgálatokban csak olyan expozíciók mellett figyeltek meg hatásokat, amelyek az Orkambi formájában történő alkalmazáskor létrejövő maximális humán ivakaftor-expozíciót kellően meghaladónak tekinthetők (egérnél > 25-szörös, patkánynál > 45-szörös és kutyánál > 35-szörös), ebből eredően relevanciájuk a klinikai alkalmazásra nézve csekély. A hagyományos – genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

#### *Biztonságossági farmakológia*

Az ivakaftor koncentrációfüggő gátló hatást gyakorolt a hERG (human ether-à-go-go related gene) farokáramaira 5,5 µM-os IC<sub>15</sub>-érték mellett, ami hasonló a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett az ivakaftor tekintetében kialakuló C<sub>max</sub> értékhez (1,5 µM). Ugyanakkor nem figyelték meg a QT-idő ivakaftor okozta megnyúlását egy kutyákkal, 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri adagok alkalmazásával végzett telemetriás vizsgálat során, illetve egy kutyánál, napi 60 mg/kg-os dózisszinten, ismételt adagokkal végzett, legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatok során regisztrált EKG-görbéken (C<sub>max</sub> 365 nap elteltével = 36,2-47,6 µM). Az ivakaftor kutyánál 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri orális dózisok mellett a vérnyomás paraméterek dózisfüggő, de átmeneti emelkedését idézte elő (lásd 5.1 pont).

#### *Vemhesség és termékenység*

Vemhes patkányoknál és nyulaknál a magzati fejlődés szervképződési szakaszában orálisan, patkányok esetében a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett emberben kialakuló ivakaftor-expozíció körülbelül 7-szeresének (az ivakaftorból és metabolitjaiból eredő expozíció), nyulaknál pedig 46-szorosának megfelelő adagokban adott ivakaftor nem volt teratogén hatású. Patkányoknál az ivakaftor toxikus anyai dózisokban csökkent magzati testtömeget, valamint a nyaki borda, hypoplasiás borda, hullámos borda variációk, valamint sternum rendellenességek, köztük fúziók előfordulási gyakoriságának fokozódását eredményezte. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberre nézve.

Hím és nőtény patkányoknál az ivakaftor napi 200 mg/kg-os adagja (ez hím patkányoknál kb. 11-szer, nőtényeknél pedig 7-szer magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor

összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, amelyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 150 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján, valamint az embriofötális fejlődésre vonatkozó pilot vizsgálatban a 17. gesztációs napon mért expozíció alapján határoztak meg) károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat, amikor az anyaállatokat a vemhesség előtt és annak korai szakaszában kezelték. Nem figyeltek meg a hímek és nőstények termékenységre és reprodukciós mutatóira gyakorolt hatást legfeljebb napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett (ez hímeknél kb. 8-szor, nőstényeknél kb. 5-ször magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, melyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján, valamint az embriofötális fejlődésre vonatkozó vizsgálatban a 17. gesztációs napon mért expozíció alapján határoztak meg). Vemhes patkányoknál és nyulaknál megfigyelték, hogy az ivakaftor átjut a placentán.

#### *Peri- és postnatalis fejlődés*

Az ivakaftor nem idézett elő fejlődési rendellenességeket olyan vemhes patkányok utódjaiban, amelyek a vemhességtől az ellésig és elválasztásig terjedő időszakban napi 100 mg/kg-os adagban (amely az ivakaftor és metabolitjainak összesített AUC-értékei alapján az Orkambi ivakaftor-komponense maximálisan ajánlott humán dóziséval elért expozíció körülbelül 4-szeresét eredményezi) *per os* ivakaftort kaptak. A napi 100 mg/kg-ot meghaladó dózisok a kontroll-érték 92%-ának megfelelő túlélést és a kontroll-érték 98%-ának megfelelő laktációs mutatókat eredményeztek, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozták.

#### *Fiatal állatok*

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél az Orkambi formájában, lumakaftorral együtt adott ivakaftor és metabolitjainak szisztémás expozíciója alapján az ajánlott maximális humán dózis 0,32-szorosának megfelelő adagban ivakaftort alkalmaztak. Nem figyeltek meg cataractát a magzati fejlődés organogenesis időszakában ivakaftorral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, az elválasztás előtt tej fogyasztása útján bizonyos mértékű expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, illetve az ivakaftorral végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során. E megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert.

#### Lumakaftor és ivakaftor

Lumakaftor és ivakaftor együttes alkalmazásával végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok azt igazolták, hogy a potenciális additív és/vagy szinergista toxikus hatások tekintetében a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Hipromellóz-acetát-szukcinát  
Povidon (K30)  
Nátrium-lauril-szulfát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

Összekeverés után a keverék stabilitását egy órán át igazolták.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Az Orkambi granulátum laminált fóliatasakba [biaxiálisan orientált polietilén-tereftalát/polietilén/fólia/polietilén (BOPET/ PE/fólia/PE)].

56 tasakos kiszerelés (4 db levéltárca formájú csomagolás, melyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz).

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. november 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
<b>Engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS)</b> A kérelmezőnek egy hosszú távú, 5 éves, megfigyelésen alapuló vizsgálatot kell végeznie a lumakaftor/ivakaftor-kombinációval cysticus fibrosisban szenvedő betegeknél, melynek egy jóváhagyott vizsgálati tervnek megfelelően mikrobiológiai és klinikai végpontok (például exacerbációk) egyaránt részét kell képezzék. A kérelmezőnek elemzéseket 2017 decemberétől 2020-ig évente, a vizsgálati zárójelentést pedig 2021 decemberéig kell benyújtania.	Végleges vizsgálati zárójelentés 2021. december
<b>Engedélyezés utáni gyógyszer-hatásossági vizsgálat (PAES)</b> A kérelmezőnek az egyeztetett vizsgálati terv alapján el kell végeznie egy hosszú távú hatásossági vizsgálatot, melynek célja az <i>F508del-CFTR</i> homozigóta formáját hordozó, cysticus fibrosisban szenvedő, és az Orkambi-kezelés megkezdésének időpontjában 2–5 éves gyermekeknél tapasztalt betegségprogresszió összehasonlítása cysticus fibrosisban szenvedő, azonos jellemzőkkel rendelkező, de Orkambi-val soha nem kezelt gyermekek párhuzamos kohorszában, továbbá egy longitudinális historikus kohorszban észlelt progresszióval.	Időközi elemzés: 2022. december  Végleges jelentés: 2025. december

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 100 mg/125 mg filmtabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 db filmtabletta (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag)

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi 100/125 tabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****BELSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz tablettaként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 db filmdoboz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Reggel

Este

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ DOBOZ – EGYES CSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/003 28 db filmdoboz

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi 200/125

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KÜLSŐ DOBOZ – GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – „BLUE BOX”-SZAL****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 112 db filmtabletta (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag)

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/001 112 db filmtabletta (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi 200/125

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ DOBOZA**

„BLUE BOX” NÉLKÜL

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz tablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 db filmtabletta  
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető!

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/001 112 db filmdoboz

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletta  
lumacaftor/ivacaftor

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Reggel

Este

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A TASAKOK KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz granulátumos tasakonként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

granulátum

56 db tasak

4 db különálló, levéltárca formájú csomagolás, melyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

A felbontáshoz itt húzza fel.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi 100/125 granulátum

**19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A TASAKOK LEVÉLTÁRCA FORMÁJÚ CSOMAGOLÁSA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg lumacaftort és 125 mg ivacaftort tartalmaz granulátumos tasakonként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

granulátum

14 db tasak

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

##### Használati utasítás

- Szokásos adag: Vegyen be **egy tasak** ORKAMBI granulátumot **12 óránként**.
- Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal. Fogyassza el a teljes mennyiséget. Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kisétkezés fogyasztása előtt vagy után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Reggel  
Este

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt új levelet kezdene meg.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum  
lumacaftor/ivacaftor

Szájon át történő alkalmazás.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A TASAKOK KÜLSŐ DOBOZA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban  
lumacaftor/ivacaftor

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg lumacaftort és 188 mg ivacaftort tartalmaz granulátumos tasakonként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

granulátum

56 db tasak

4 db különálló, levéltárca formájú csomagolás, melyek mindegyike 14 db tasakot tartalmaz

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

A felbontáshoz itt húzza fel.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi 150/188

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A TASAKOK LEVÉLTÁRCA FORMÁJÚ CSOMAGOLÁSA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg lumacaftort és 188 mg ivacaftort tartalmaz granulátumos tasakonként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

granulátum

14 db tasak

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használati utasítás

- Szokásos adag: Vegyen be **egy tasak** ORKAMBI granulátumot **12 óránként**.
- Keverje össze egy tasak teljes tartalmát 5 ml szobahőmérsékletű vagy annál alacsonyabb hőmérsékletű, az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal. Fogyassza el a teljes mennyiséget. Összekeverés után egy órán belül használja fel, közvetlenül zsírtartalmú étel vagy kísékezés fogyasztása előtt vagy után.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

Reggel  
Este

Használja fel mind a 7 napi adagot, mielőtt új levelet kezdene meg.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1059/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum  
lumacaftor/ivacaftor

Szájon át történő alkalmazás.

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Orkambi 100 mg/125 mg filmtabletta**

**Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta**

lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orkambi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orkambi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Orkambi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orkambi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer az Orkambi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Orkambi két hatóanyagot, lumakaftort és ivakaftort tartalmaz. Ez a gyógyszer cisztikus fibrózis (CF) hosszú távú kezelésére szolgál 6 éves és idősebb gyermekeknél, akiknél az úgynevezett cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) nevű fehérjét kódoló gént érintő specifikus elváltozás (úgynevezett *F508del* mutáció) áll fenn, amely fontos szerepet játszik a tüdőben a nyák áramlásának szabályozásában. A mutációt hordozó személyeknél kóros CFTR fehérje termelődik. A sejtek két példányban tartalmazzák a *CFTR* gént. Az Orkambi-t azoknál a betegeknél alkalmazzák, akiknél az *F508del* mutáció mindkét példányt érinti (homoizigóták).

A lumakaftor és az ivakaftor együtt hatva javítja a kóros CFTR fehérje működését. A lumakaftor növeli a rendelkezésre álló CFTR mennyiségét, az ivakaftor pedig abban segít, hogy a kóros fehérje megfelelőbben működjön.

Az Orkambi segítheti a légzését a tüdő működésének javításával. Azt is észlelheti, hogy könnyebben tudja növelni testtömegét.

### 2. Tudnivalók az Orkambi szedése előtt

#### Ne szedje az Orkambi-t

- ha allergiás a lumakaftorra, az ivakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Orkambi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Orkambi kizárólag azoknál a betegeknél alkalmazható, **akik az *F508del*-mutációt két példányban hordozzák** a *CFTR*-génen.

Az Orkambi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha arról tájékoztatták Önt, hogy **máj- vagy vesebetegsége** van, mert ebben az esetben lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Orkambi adagját.

Néhány, Orkambi-t szedő betegnél gyakran észleltek kóros májfunkciós vérvizsgálati eredményeket. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi májproblémákra utaló tünetek bármelyikét észleli:

- Fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán.
- A bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése.
- Étvágytalanság.
- Hányinger vagy hányás.
- Sötét színű vizelet.
- Zavartság.

Az Orkambi szedése előtt és annak során kezelőorvosának el kell végeznie néhány vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából, különösen a kezelés első évében.

Az Orkambi szedésének megkezdésekor légúti tüneteket, például **légszomjat vagy mellkasi szorító érzést, illetve a légutak szűkületét** figyelték meg a betegeknél, különösen a nem megfelelő légzésfunkciójú betegeknél. Ha nem megfelelő Önnél a légzésfunkciós vizsgálat eredménye, kezelőorvosa gyakrabban ellenőrizheti Önt az Orkambi szedésének megkezdésekor.

Orkambi-val kezelt egyes betegeknél a **vérnyomás emelkedését** észlelték. Lehetséges, hogy az Orkambi-val végzett kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását.

A **szemlencsét érintő rendellenességet** (szürkehályogot) észleltek Orkambi-val és önmagában adott ivakafterral (az Orkambi egyik összetevőjével) kezelt néhány gyermek- és serdülőkorú betegeknél, amely a látást nem befolyásolta. Kezelőorvosa bizonyos szemészeti vizsgálatokat végeztethet Önnél az Orkambi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Az Orkambi nem javasolt olyan betegek számára, akik **szervátültetésen** estek át.

### **6 évesnél fiatalabb gyermekek**

Az Orkambi tabletta 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. Ennek a gyógyszernek egyéb formái (granulátum tasakban) alkalmasabbak 6 évesnél fiatalabb gyermekek számára. Ezzel kapcsolatban kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

### **Egyéb gyógyszerek és az Orkambi**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Antibiotikumok (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;
- Antikonvulzív gyógyszerek (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák), például: fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin;

- Benzodiazepinek (szorongás, álmatlanság [inszomnia], idegesség stb. kezelésére alkalmazzák), például: midazolám, triazolám;
- Gombafertőzés elleni gyógyszerek (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol;
- Immunszuppresszív szerek (szervtranszplantáció után alkalmazzák), például: ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz;
- Növényi gyógyszerek, például: Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- Allergia elleni gyógyszerek (allergiák és/vagy asztma kezelésére alkalmazzák), például: montelukaszt, fexofenadin;
- Antidepresszáns gyógyszerek (depresszió kezelésére alkalmazzák), például: citaloprárm, eszitaloprárm, szertralin, bupropion;
- Gyulladásgátló gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák), például: ibuprofén;
- H2-blokkoló gyógyszerek (a gyomorsav mennyiségének csökkentésére alkalmazzák), például: ranitidin;
- Szívglikozidok (enyhe-közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció nevű szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák), például: digoxin;
- Véralvadásgátlók (a vérben és az erekben vérrögök kialakulásának és növekedésének megakadályozására alkalmazzák), például: warfarin, dabigatrán;
- Fogamzásgátló gyógyszerek (terhesség megelőzésére alkalmazzák): szájon át, injekcióban alkalmazandó és implantálható fogamzásgátlók, továbbá fogamzásgátló bőrtapaszkok, amelyek etinilösztadiolt, noretindront és egyéb progesztogéneket tartalmazhatnak. Orkambi-val együtt adva ezek a fogamzásgátló módszerek nem tekinthetők hatékonynak;
- Kortikoszteroid gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák): metilprednizolon, prednizon;
- Protonpumpa-gátló gyógyszerek (gyomorsav-visszafolyás és fekélyek kezelésére alkalmazzák): omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol;
- Szájon át alkalmazható antidiabetikumok (2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák): repaglinid.

Orkambi-kezelésben részesülő betegeknél a vizeletből végzett tetrahidrokannabinol (THC – a kannabisz aktív összetevője) szűrővizsgálat álpozitív eredményének eseteiről számoltak be. Kezelőorvosa másfajta vizsgálatot végeztethet az eredmények igazolására.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség alatt lehetőség szerint tanácsos kerülni az Orkambi alkalmazását, kezelőorvosa segíteni fog eldönteni, hogy mi a legjobb az Ön és gyermeke számára.

Nem ismert, hogy a lumakaftor vagy az ivakaftor kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Ha gyermekét szoptatni szeretné, az Orkambi szedésének megkezdése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a szoptatás abbahagyását vagy a lumakaftor/ivakaftor-terápia abbahagyását fogja-e javasolni Önnek. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, illetve a terápia előnyét Önre nézve.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Orkambi egyik összetevőjét, **ivakaftort szedő betegeknél szédülésről számoltak be**, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg a tünetek el nem múlnak.

**Amennyiben a gyermek az Orkambi szedése alatt szédülést tapasztal**, nem javasolt kerékpároznia, vagy egyéb, teljes figyelmet igénylő tevékenységet végeznie, amíg tünetei el nem múlnak.

#### **Az Orkambi nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az Orkambi-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **A készítmény ajánlott adagja**

A készítmény ajánlott adagja 6 éves és idősebb betegek számára naponta két tabletta reggel, és két tabletta este (12 órás különbséggel bevéve). Ez naponta összesen négy tabletta, melyeket zsírtartalmú étellel együtt kell bevenni.

Az Orkambi különféle hatáserősségekben áll rendelkezésre a különböző korcsoportok számára. Ellenőrizze, hogy a megfelelő tablettát kapta-e (lásd alább).

<b>Életkor</b>	<b>Tabletta</b>	<b>Adag</b>
<b>6–11 éves</b>	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletta reggel 2 tabletta este
<b>12 éves és idősebb</b>	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletta reggel 2 tabletta este

Az Orkambi szedését a hét bármely napján megkezdheti.

**Ha Önnél közepes vagy súlyos fokú májműködési zavar áll fenn**, előfordulhat, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az Orkambi adagját, mivel a mája nem tudja olyan sebességgel eltávolítani az Orkambi-t, mint a normális májműködésű személyeké.

- **Közepes súlyosságú májproblémák:** az adag csökkenthető reggel két és este egy tablettára.
- **Súlyos májproblémák:** az adag reggel egy és este egy tablettára csökkenthető.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Orkambi-t szájon át kell bevenni. A tablettát egészben nyelje le! Ne rágja össze, ne törje el, és ne oldja fel a tablettákat!

Azért fontos, hogy az **Orkambi-t zsírtartalmú étellel vegye be**, hogy a gyógyszer megfelelő szintet érjen el a szervezetben. A zsírtartalmú ételt vagy néhány falatot közvetlenül az Orkambi bevétele előtt vagy után kell elfogyasztani. A cisztikus fibrózis kezelési irányelveiben javasolt étkezések vagy kísértkezések, illetve a szokásos táplálkozási irányelvekben javasolt étkezések elegendő mennyiségű



zsírt tartalmaznak. Zsírtartalmú ételek például a vajjal vagy olajjal készült ételek, illetve a tojást tartalmazó ételek. Egyéb zsírtartalmú ételek például:

- Sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek;
- Húsok, olajos hal;
- Avokádó, humusz, szója alapú termékek (tofu);
- Müzliszeletek vagy italok.

#### **Ha az előírtnál több Orkambi-t vett be**

Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszert és ezt a tájékoztatót. Előfordulhat, hogy mellékhatásokat tapasztal, köztük az alábbi, 4. pontban felsorolt mellékhatásokat.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Orkambi-t**

Ha az adag bevételének esedékessége óta kevesebb mint 6 óra telt el, vegye be a kihagyott adagot zsírtartalmú étellel. Amennyiben nem így lenne, a szokásos módon várja ki a következő adag bevételének idejét. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Orkambi szedését**

Akkor is folytatnia kell a gyógyszer szedését a kezelőorvosa utasításainak megfelelően, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbiakban látható azoknak a mellékhatásoknak a felsorolása, amelyekről az Orkambi és az önmagában adott ivakaftor (az Orkambi egyik hatóanyaga) alkalmazása kapcsán beszámoltak, és amelyek az Orkambi alkalmazása során előfordulhatnak.

Az Orkambi **súlyos mellékhatásai** közé tartoznak az emelkedett májenzimszintek, a májkárosodás, valamint az eleve fennálló súlyos májbetegség rosszabbodása. A májműködés romlása halálos kimenetelű lehet. Ezek a súlyos mellékhatások nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja:

- Fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán;
- A szem fehér részének sárgás elszíneződése;
- Étvágytalanság;
- Hányinger vagy hányás;
- Zavartság;
- Sötét vizelet.

#### **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Köpettel járó köhögés;
- Orrdugulás;
- Légszomj;
- Fejfájás;
- Hasi fájdalom;
- Hasmenés;
- Fokozott köpetürítés;
- Hányinger;
- Nátha\*;

- Szédülés\*;
- A nyákban található baktériumok típusának megváltozása\*.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi szorító érzés;
- A légutak szűkülete;
- Pangó váladék az arcüregben\*;
- Orrdugulás vagy orrfolyás;
- Felső légúti fertőzés;
- Torokfájás;
- Torokgyulladás\*;
- Bőrkütiés;
- Bélgázok távoztása;
- Hányás;
- Egy enzim (kreatin-foszfokináz) szintjének megemelkedése a vérben;
- Magas májenzimszintek, amelyek vérvizsgálattal mutathatók ki;
- Rendszeresen havivérzés (menstruáció) vagy fájdalmas menstruáció;
- Fül-fájás, kellemetlen érzés a fülben\*;
- Fülcsengés\*;
- Vörösség a fül belsejében\*;
- Belsőfül-rendellenesség (szédülés vagy forgásérzés)\*;
- Csomó az emlőben\*.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Kóros havivérzések, beleértve a menstruáció kimaradását vagy ritka jelentkezését, illetve a gyakoribbá váló vagy erősebb menstruációs vérzéseket;
- Vérnyomás-emelkedés;
- Pangó váladék a fülben\*;
- Emlőgyulladás\*;
- Az emlő megnagyobbodása férfiaknál\*;
- Az emlőbimbó elváltozásai vagy fájdalma\*.

\*Csak az ivakaftor alkalmazása mellett tapasztalt mellékhatások.

**Mellékhatások gyermekeknél**

A gyermekeknél tapasztalt mellékhatások a felnőtteknél és serdülőknél észleltekhöz hasonlóak. A vérben található májenzimszintek megemelkedését azonban gyakrabban figyelték meg kisebb gyermekeknél, mint felnőtteknél.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Orkambi-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon/buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Orkambi?**

A készítmény hatóanyagai a lumakaftor és az ivakaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz:

100 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz filmdobozként.

#### Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz:

200 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz filmdobozként.

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz és Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz:

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz; kroszkármellóz-nátrium; hipromellóz-acetát-szukcinát; povidon (K30); nátrium-lauril-szulfát és magnézium-sztearát (lásd 2. pont: „Az Orkambi nátriumot tartalmaz”).
- Tablettabevonat: polivinil-alkohol; titán-dioxid (E171); makrogol 3350; talkum; kármín (E120); brillantkék FCF alumíniumlakk (E133) és indigókármín alumíniumlakk (E132).
- Jelölőfesték: sellak; fekete vas-oxid (E172); propilén-glikol és ammónium-hidroxid.

### **Milyen az Orkambi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz

Az Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz (tabletta) rózsaszín, ovális alakú tabletta (méretek: 14 × 7,6 × 4,9 mm), melynek egyik oldalán „1V125” felirat szerepel fekete jelölőfestékkel. Az Orkambi 100 mg/125 mg filmdoboz 112 db filmdobozt tartalmazó kiszerelésben (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag) kapható.

#### Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz

Az Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz (tabletta) rózsaszín, ovális alakú tabletta (méretek: 14 × 8,4 × 6,8 mm), melynek egyik oldalán „2V125” felirat szerepel fekete jelölőfestékkel. Az Orkambi 200 mg/125 mg filmdoboz 28 db filmdobozt tartalmazó kiszerelésben, valamint 112 db filmdobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Írország

Tel.: +353 (0)1 761 7299

**Gyártó**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma****Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) találhatóak.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban**

**Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban**

lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a gyermekénél jelentkező, tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermeke tüneteivel hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Orkambi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Orkambi adása előtt
3. Hogyan kell adni az Orkambi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Orkambi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer az Orkambi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Orkambi két hatóanyagot, lumakaftort és ivakaftort tartalmaz. Ez a gyógyszer cisztikus fibrózis (CF) hosszú távú kezelésére szolgál 2 éves és idősebb betegeknél, akiknél az úgynevezett cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) nevű fehérjét kódoló gént érintő specifikus elváltozás (úgynevezett *F508del* mutáció) áll fenn, amely fontos szerepet játszik a tüdőben a nyák áramlásának szabályozásában. A mutációt hordozó személyeknél kóros CFTR fehérje termelődik. A sejtek két példányban tartalmazzák a *CFTR* gént. Az Orkambi-t azoknál a betegeknél alkalmazzák, akiknél az *F508del* mutáció mindkét példányt érinti (homozigóták).

A lumakaftor és az ivakaftor együtt hatva javítja a kóros CFTR fehérje működését. A lumakaftor növeli a rendelkezésre álló CFTR mennyiségét, az ivakaftor pedig abban segít, hogy a kóros fehérje megfelelőbben működjön.

### 2. Tudnivalók az Orkambi adása előtt

#### Ne adja gyermekének az Orkambi-t

- ha gyermeke allergiás a lumakaftorra, az ivakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

#### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Orkambi adása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az Orkambi kizárólag azoknál a betegeknél alkalmazható, **akik az *F508del*-mutációt két példányban hordozzák** a *CFTR*-génen.

Az Orkambi adása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával, ha arról tájékoztatták Önt, hogy gyermekének **máj- vagy vesebetegsége** van, mert ebben az esetben lehetséges, hogy a kezelőorvosnak módosítania kell az Orkambi adagját.

Néhány, Orkambi-t szedő betegnél gyakran észleltek kóros májfunkciós vérvizsgálati eredményeket. Azonnal tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, amennyiben az alábbi májproblémákra utaló tünetek bármelyikét észleli gyermekénél:

- Fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán.
- A bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése.
- Étvágytalanság.
- Hányinger vagy hányás.
- Sötét színű vizelet.
- Zavartság.

Az Orkambi szedése előtt és annak során gyermeke kezelőorvosának el kell végeznie néhány vérvizsgálatot gyermeke májműködésének ellenőrzése céljából, különösen a kezelés első évében.

Az Orkambi szedésének megkezdésekor légúti tüneteket, például **légszomjat vagy mellkasi szorító érzést, illetve a légutak szűkületét** figyelték meg a betegeknél, különösen a nem megfelelő légzésfunkciójú betegeknél. Ha nem megfelelő gyermekénél a légzésfunkciós vizsgálat eredménye, gyermeke kezelőorvosa gyakrabban ellenőrizheti gyermekét az Orkambi szedésének megkezdésekor.

Orkambi-val kezelt egyes betegeknél a **vérnyomás emelkedését** észlelték. Lehetséges, hogy az Orkambi-val végzett kezelés alatt gyermeke kezelőorvosa ellenőrizni fogja gyermeke vérnyomását.

A **szemlencsét érintő rendellenességet** (szürkehályogot) észleltek Orkambi-val és önmagában adott ivakافتorral (az Orkambi egyik összetevőjével) kezelt néhány gyermek- és serdülőkorú betegeknél, amely a látást nem befolyásolta. Gyermeke kezelőorvosa bizonyos szemészeti vizsgálatokat végeztethet Önnél az Orkambi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Az Orkambi nem javasolt olyan betegek számára, akik **szervátültetésen** estek át.

## **2 évesnél fiatalabb gyermekek**

Nem ismert, hogy az Orkambi 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél biztonságos és hatásos-e. Ezért az Orkambi 2 évesnél fiatalabb gyermeknél nem alkalmazható.

## **Egyéb gyógyszerek és az Orkambi**

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvost, amennyiben gyermeke az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Antibiotikumok (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;
- Antikonvulzív gyógyszerek (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák), például: fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin;

- Benzodiazepinek (szorongás, álmatlanság [insomnia], idegesség stb. kezelésére alkalmazzák), például: midazolám, triazolám;
- Gombafertőzés elleni gyógyszerek (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol;
- Immunszuppresszív szerek (szervtranszplantáció után alkalmazzák), például: ciklosporin, everolimusz, sziirolimusz, takrolimusz;
- Növényi gyógyszerek, például: Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- Allergia elleni gyógyszerek (allergiák és/vagy asztma kezelésére alkalmazzák), például: montelukaszt, fexofenadin;
- Antidepresszáns gyógyszerek (depresszió kezelésére alkalmazzák), például: citaloprá, eszitaloprá, szertralin, bupropion;
- Gyulladásgátló gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák), például: ibuprofén;
- H2-blokkoló gyógyszerek (a gyomorsav mennyiségének csökkentésére alkalmazzák), például: ranitidin;
- Szívglikozidok (enyhe-közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció nevű szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák), például: digoxin;
- Véralvadásgátlók (a vérben és az erekben vérrögök kialakulásának és növekedésének megakadályozására alkalmazzák), például: warfarin, dabigatrán;
- Fogamzásgátló gyógyszerek (terhesség megelőzésére alkalmazzák): szájon át, injekcióban alkalmazandó és implantálható fogamzásgátlók, továbbá fogamzásgátló bőrtapaszkok, amelyek etinilösztadiolt, noretindront és egyéb progesztogéneket tartalmazhatnak. Orkambi-val együtt adva ezek a fogamzásgátló módszerek nem tekinthetők hatékonynak;
- Kortikoszteroid gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák): metilprednizolon, prednizon;
- Protonpumpa-gátló gyógyszerek (gyomorsav-visszafolyás és fekélyek kezelésére alkalmazzák): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol;
- Szájon át alkalmazható antidiabetikumok (2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák): repaglinid.

Orkambi-kezelésben részesülő betegeknél a vizeletből végzett tetrahidrokannabinol (THC – a kannabisz aktív összetevője) szűrővizsgálat álpozitív eredményének eseteiről számoltak be. Gyermekke kezelőorvosa másfajta vizsgálatot végeztethet az eredmények igazolására.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Orkambi egyik összetevőjét, **ivakaftort szedő betegeknél szédülésről számoltak be**, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

**Amennyiben a gyermek az Orkambi szedése alatt szédülést tapasztal, nem javasolt kerékpározni, vagy egyéb, teljes figyelmet igénylő tevékenységet végeznie, amíg tünetei el nem múlnak.**

#### **Az Orkambi nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell adni az Orkambi-t?**

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően adja gyermekének. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg a kezelőorvost.

Gyermeke kezelőorvosa fogja meghatározni a gyermeke számára megfelelő adagot. Gyermeke számára továbbra is szednie kell az összes gyógyszert, kivéve, ha a gyermek kezelőorvosa bármelyik gyógyszer esetében a szedés abbahagyását javasolta.

#### **A készítmény ajánlott adagja**

A készítmény ajánlott adagját 2 éves és idősebb betegek számára az alábbi táblázat ismerteti. Az Orkambi-t reggel és este (12 órás különbséggel), zsírtartalmú étellel együtt kell bevenni.

Az Orkambi különféle hatáserősségekben áll rendelkezésre a gyermek életkorának és testtömegének megfelelően. Ellenőrizze, hogy gyermeke a megfelelő adagot kapta-e (lásd alább).

<b>Életkor, testtömeg</b>	<b>Készítmény</b>	<b>Adag</b>
<b>2–5 éves és 14 kg-nál kisebb testtömegű</b>	Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban	Egy tasak reggel Egy tasak este
<b>2–5 éves és 14 kg-os vagy nagyobb testtömegű</b>	Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban	Egy tasak reggel Egy tasak este

**Ha gyermekénél közepes vagy súlyos fokú májműködési zavar áll fenn, előfordulhat, hogy gyermeke kezelőorvosának csökkentenie kell az Orkambi adagját, mivel a gyermeke mája nem tudja olyan sebességgel eltávolítani az Orkambi-t, mint a normális májműködésű gyermekeké.**

- **Közepes súlyosságú májproblémák:** másnaponta csökkentett adag alkalmazható: két tasak egyik nap (reggel és este), egy tasak a következő napon (csak reggel).
- **Súlyos májproblémák:** az adag napi egy tasakra csökkenthető vagy ennél is ritkábban alkalmazható.

#### **Az alkalmazás módja**

Az Orkambi-t szájon át kell bevenni.

Mindegyik tasak kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

A hét bármely napján megkezdheti az Orkambi adását a gyermeknek.

Az Orkambi adása a gyermeknek

- Tartsa a granulátumot tartalmazó tasakot úgy, hogy a felnyitást jelző vonal felül legyen.
- Óvatosan rázogassa meg a tasakot, hogy a tartalma leülepedjen.
- A felnyitást jelző vonal mentén tépje vagy vágja fel a tasakot.
- Keverje össze egy tasak teljes tartalmát egy teáskanálnyi (5 ml), az életkornak megfelelő lágy étellel vagy folyadékkal. Az ételnek, illetve folyadéknak szobahőmérsékletűnek vagy alacsonyabb hőmérsékletűnek kell lennie. Az életkornak megfelelő lágy állagú ételek, illetve folyadékok közé tartozik például a gyümölcszselé, az ízesített joghurt, a tej vagy a gyümölcslé.
- Összekeverése után azonnal be kell adni a gyermeknek a készítményt. Ha ez nem lehetséges, akkor az összekeverést követő egy órán belül kell beadni. Gondoskodjon róla, hogy a keverék teljes egészében, azonnal elfogyasztásra kerüljön.



- Közvetlenül az adag bevétele előtt vagy közvetlenül utána zsírtartalmú ételt kell adnia gyermekének (erre az alábbiakban található néhány példa).

Azért fontos, hogy az **Orkambi-t zsírtartalmú étellel vegye be** a gyermeke, hogy a gyógyszer megfelelő szintet érjen el a szervezetben. A cisztikus fibrózis kezelési irányelveiben javasolt étkezések vagy kísértkezések, illetve a szokásos táplálkozási irányelvekben javasolt étkezések elegendő mennyiségű zsírt tartalmaznak. Zsírtartalmú ételek például a vajjal vagy olajjal készült ételek, illetve a tojást tartalmazó ételek. Egyéb zsírtartalmú ételek például:

- Sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek;
- Húsok, olajos hal;
- Avokádó, humusz, szója alapú termékek (tofu);
- Müzliszeletek vagy italok.

#### **Ha gyermeke az előírtnál több Orkambi-t vett be**

Kérje gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Ha lehetséges, vigye magával a gyermeke gyógyszerét és ezt a tájékoztatót. Előfordulhat, hogy gyermeke mellékhatásokat tapasztal, köztük az alábbi, 4. pontban felsorolt mellékhatásokat.

#### **Ha elfelejtette beadni gyermekének az Orkambi-t**

Ha az adag bevételenek esedékessége óta kevesebb mint 6 óra telt el, adja be a kihagyott adagot zsírtartalmú étellel. Amennyiben nem így lenne, a szokásos módon várja ki gyermeke következő adagjának bevételi idejét. Ne adjon be gyermekének kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Orkambi adását a gyermekének**

Addig adja gyermekének az Orkambi-t, ameddig gyermeke kezelőorvosa tanácsolta. Ne hagyja abba a gyógyszer adását, amíg gyermeke kezelőorvosa nem javasolja. Akkor is folytatnia kell a gyógyszer adását a kezelőorvos utasításainak megfelelően, ha a gyermek jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Az alábbiakban látható azoknak a mellékhatásoknak a felsorolása, amelyekről az Orkambi és az önmagában adott ivakaftor (az Orkambi egyik hatóanyaga) alkalmazása kapcsán beszámoltak, és amelyek az Orkambi alkalmazása során előfordulhatnak.

Az Orkambi **súlyos mellékhatásai** közé tartoznak az emelkedett májenzimszintek, a májkárosodás, valamint az eleve fennálló súlyos májbetegség rosszabbodása. A májműködés romlása halálos kimenetelű lehet. Ezek a súlyos mellékhatások nem gyakoriak (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek).

**Azonnal szóljon gyermeke kezelőorvosának**, ha gyermeke a következők bármelyikét tapasztalja:

- Fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán;
- A szem fehér részének sárgás elszíneződése;
- Étvágytalanság;
- Hányinger vagy hányás;
- Zavartság;
- Sötét vizelet.

#### **Egyéb mellékhatások**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Köpettel járó köhögés;
- Orrdugulás;

- Légszomj;
- Fejfájás;
- Hasi fájdalom;
- Hasmenés;
- Fokozott köpetürítés;
- Hányinger;
- Nátha\*;
- Szédülés\*;
- A nyákban található baktériumok típusának megváltozása\*.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Mellkasi szorító érzés;
- A légutak szűkülete;
- Pangó váladék az arcüregben\*;
- Orrdugulás vagy orrfolyás;
- Felső légúti fertőzés;
- Torokfájás;
- Torokgyulladás\*;
- Bőrkiütés;
- Bélgázok távozása;
- Hányás;
- Egy enzim (kreatin-foszfokináz) szintjének megemelkedése a vérben;
- Magas májenzimszintek, amelyek vérvizsgálattal mutathatók ki;
- Rendszertelen havivérzés (menstruáció) vagy fájdalmas menstruáció;
- Fülfájás, kellemetlen érzés a fülben\*;
- Fülcsengés\*;
- Vörösség a fül belsejében\*;
- Belsőfül-rendellenesség (szédülés vagy forgásérzés)\*;
- Csomó az emlőben\*.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Kóros havivérzések, beleértve a menstruáció kimaradását vagy ritka jelentkezését, illetve a gyakoribbá váló vagy erősebb menstruációs vérzéseket;
- Vérnyomás-emelkedés;
- Pangó váladék a fülben\*;
- Emlőgyulladás\*;
- Az emlő megnagyobbodása férfiaknál\*;
- Az emlőbimbó elváltozásai vagy fájdalma\*.

\*Csak az ivakaftor alkalmazása mellett tapasztalt mellékhatások.

**Mellékhatások gyermekeknél**

A gyermekeknél tapasztalt mellékhatások a felnőtteknél és serdülőknél észleltekhöz hasonlóak. A vérben található májenzimszintek megemelkedését azonban gyakrabban figyelték meg kisebb gyermekeknél, mint felnőtteknél.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Orkambi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon/tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyermeke gyógyszerészét, hogy mit tegyen a gyermeke már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Orkambi?

A készítmény hatóanyagai a lumakaftor és az ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban:

100 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz tasakonként.

Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban:

150 mg lumakaftort és 188 mg ivakaftort tartalmaz tasakonként.

Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz; kroszkármellóz-nátrium; hipromellóz-acetát-szukcinát; povidon (K30) és nátrium-lauril-szulfát (lásd 2. pont: „Az Orkambi nátriumot tartalmaz”).

### Milyen az Orkambi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Orkambi 100 mg/125 mg granulátum tasakban fehér-törtfehér színű granulátum.

Az Orkambi 150 mg/188 mg granulátum tasakban fehér-törtfehér színű granulátum.

A granulátum tasakokban kerül forgalomba.

- 56 db tasakot tartalmazó kiszerezés (4 db különálló, levéltárca formájú csomagolást tartalmaz, amelyek mindegyikében 14 db tasak található.)

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

#### **IV. melléklet**

##### **Egy további megújítás indokolása**

## Egy további megújítás indokolása

Az első fogalombahozatali engedély kiadása óta rendelkezésre álló adatok alapján az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) úgy látja, hogy az Orkambi előny/kockázat-aránya továbbra is kedvező, de úgy ítéli meg, hogy a következő okok miatt a biztonsági profil szorosabb monitorozására van szükség:

- Folyamatban van az Orkambi engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálata (PASS), amelynek célja a lumakaftor/ivakaftor- (LUM/IVA) kezelés hosszú távú biztonságosságának értékelése cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegeknél. Mivel ezt a vizsgálatot 1-es kategóriába sorolták, és az eredményeket kulcsfontosságúnak tartják az előny-kockázat tekintetében, a Biztosság megfelelő lépésnek tartja a forgalomba hozatali engedély második megújítását.
- Korlátozott mennyiségű expozíciós és forgalomba hozatal utáni adat áll rendelkezésre a gyermekgyógyászati (6–12 éves és 2–5 éves életkorú) betegekre vonatkozó nemrégiben kiadott engedélyekkel kapcsolatosan.
- Forgalomba hozatal utáni hatásossági vizsgálat (PAES) kivitelezését tervezik, melynek célja az *F508del* CFTR homozigóta formáját hordozó, cysticus fibrosisban szenvedő, és az Orkambi-kezelés megkezdésének időpontjában 2–5 éves gyermekeknél tapasztalt betegségprogresszió összehasonlítása cysticus fibrosisban szenvedő, azonos jellemzőkkel rendelkező, de Orkambi-val soha nem kezelt gyermekek párhuzamos kohorszában tapasztalt betegségprogresszióval, továbbá egy longitudinális historikus kohorszban észlelt progresszióval. Ez a vizsgálat várhatóan lehetőséget fog nyújtani az Orkambi-kezelés klinikai kimenetelre (ideértve a hosszú távú biztonságosságot is) és betegségprogresszióra kifejtett hatásának ellenőrzésére, továbbá igazolni fogja a hatásossággal és biztonságossággal kapcsolatos aktuális feltételezéseket.

Ezért az Orkambi korlátozott biztonsági profilja alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának 5 éven belül további megújítási kérelmet kell benyújtania.