

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane
Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg lumakaftoru (lumacaftorum) oraz 125 mg iwakaftoru (ivacaftorum).

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg lumakaftoru (lumacaftorum) oraz 125 mg iwakaftoru (ivacaftorum).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki (o wymiarach 14 × 7,6 × 4,9 mm) z wykonanym czarnym tuszem nadrukiem „1V125” na jednej stronie.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

Różowe, owalne tabletki (o wymiarach 14 × 8,4 × 6,8 mm) z wykonanym czarnym tuszem nadrukiem „2V125” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki Orkambi wskazane są w leczeniu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis*, CF) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu mukowiscydowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Orkambi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu CF. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować dokładną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu w celu potwierdzenia obecności mutacji *F508del* na obydwu allelach genu *CFTR*.

Dawkowanie

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku 6 lat i starszych.

Wiek	Dawka	Całkowita dawka dobową
6–11 lat	2 tabletki zawierające po 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin	400 mg lumakaftoru/ 500 mg iwakaftoru
12 lat i starsi	2 tabletki zawierające po 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin	800 mg lumakaftoru/ 500 mg iwakaftoru

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Ten produkt leczniczy należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze należy spożyć tuż przed przyjęciem dawki lub tuż po jej przyjęciu (patrz punkt 5.2).

Pominięcie dawki

Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka, upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Jeżeli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjenta należy pouczyć, aby poczekał do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących produkt Orkambi, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A. Jeżeli jednak rozpoczyna się leczenie u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej tabletki na dobę (100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych), aby umożliwić efekt indukcji lumakaftoru w jego stanie stacjonarnym. Po tym czasie leczenie należy kontynuować, stosując zalecaną dawkę dobową.

Jeżeli nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca dłużej niż tydzień, a następnie wznowia się leczenie w trakcie przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A, przez pierwszy tydzień po wznowieniu leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej tabletki na dobę (100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych). Po tym czasie leczenie należy kontynuować, stosując zalecaną dawkę dobową (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki.

Brak doświadczenia w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu,

po rozważeniu ryzyka i korzyści z leczenia, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Orkambi należy ostrożnie stosować w zmniejszonej dawce (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – patrz Tabela 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby	Dostosowywanie dawki	Całkowita dawka dobową
Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha)	Dostosowywanie dawki nie jest konieczne.	<i>Pacjenci w wieku 6–11 lat</i> 400 mg lumakaftoru + 500 mg iwakaftoru <i>Pacjenci w wieku 12 lat i starsi</i> 800 mg lumakaftoru + 500 mg iwakaftoru
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha)	<i>Pacjenci w wieku 6–11 lat</i> 2 tabletki 100 mg/125 mg rano + 1 tabletka 100 mg/125 mg wieczorem (po 12 godzinach) <i>Pacjenci w wieku 12 lat i starsi</i> 2 tabletki 200 mg/125 mg rano + 1 tabletka 200 mg/125 mg wieczorem (po 12 godzinach)	<i>Pacjenci w wieku 6–11 lat</i> 300 mg lumakaftoru + 375 mg iwakaftoru <i>Pacjenci w wieku 12 lat i starsi</i> 600 mg lumakaftoru + 375 mg iwakaftoru
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)	<i>Pacjenci w wieku 6–11 lat</i> 1 tabletka 100 mg/125 mg rano + 1 tabletka 100 mg/125 mg wieczorem (po 12 godzinach) lub zmniejszona dawka dobową <i>Pacjenci w wieku 12 lat i starsi</i> 1 tabletka 200 mg/125 mg rano + 1 tabletka 200 mg/125 mg wieczorem (po 12 godzinach) lub zmniejszona dawka dobową	<i>Pacjenci w wieku 6–11 lat</i> 200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru lub zmniejszona dawka dobową <i>Pacjenci w wieku 12 lat i starsi</i> 400 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru lub zmniejszona dawka dobową

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orkambi u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Pacjenci nie powinni żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z CF z heterozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem nie jest skuteczny u pacjentów z CF z mutacją *F508del* na jednym allelu oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania CFTR lub która *in vitro* prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z CF z mutacją genu *CFTR* powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III)

Nie przeprowadzono badań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF z mutacją genu *CFTR* na jednym allelu powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III), niezależnie od obecności mutacji *F508del* na drugim allelu. Ponieważ ekspozycja na iwakaftor ulega istotnemu zmniejszeniu w przypadku leczenia skojarzonego z lumakaftorem, lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem nie należy stosować u tych pacjentów.

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność, skurcz oskrzeli i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Poważne objawy ze strony układu oddechowego częściej występowały u pacjentów, u których procent wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) wynosił <40 i mogły prowadzić do przerwania stosowania produktu leczniczego. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z FEV₁ <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich pacjentów podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano także przejściowy spadek wartości FEV₁. Brak doświadczenia we wdrażaniu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc i nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc.

Wpływ na ciśnienie tętnicze

U niektórych pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie tętnicze. Podczas leczenia wszystkich pacjentów należy okresowo badać ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaawansowanym stadium choroby wątroby

U pacjentów z CF mogą występować nieprawidłowości w czynności wątroby, w tym zaawansowana choroba wątroby. U pacjentów z CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby. U pacjentów z CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich pacjentów, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem często zgłaszano podwyższoną aktywność aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8).

Ponieważ nie można wykluczyć związku z uszkodzeniem wątroby, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby.

W przypadku istotnego wzrostu aktywności AlAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN (górną granicę normy), lub AlAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN i (lub) żółtaczka kliniczna) należy przerwać leczenie skojarzone lumakaftorem i iwakaftorem i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Należy dokładnie zbadać możliwe przyczyny, a pacjentów bardzo dokładnie obserwować pod kątem objawów progresji klinicznej. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym środki podawane doustnie, w postaci wstrzyknięć, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem Orkambi, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Orkambi z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności, stosując lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2. i 5.2).

Zacma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru (patrz punkt 5.3). U dzieci i młodzieży, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie przeprowadzono badań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę ekspozycję oraz zalecane dawki, uważa się, że profil interakcji jest taki sam dla wszystkich mocy i postaci farmaceutycznych.

Stosowany w monoterapii lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A, natomiast iwakaftor w monoterapii jest słabym inhibitorem CYP3A. Inne produkty lecznicze potencjalnie mogą wpływać na działania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku ich jednoczesnego stosowania, jak również lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może potencjalnie wpływać na działanie innych produktów leczniczych.

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na działanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, nie wpływało na ekspozycję na lumakaftor, ale zwiększało 4,3-krotnie ekspozycję na iwakaftor. Ze względu na działanie indukcyjne lumakaftoru na CYP3A, w jego stanie stacjonarnym, ekspozycja netto na iwakaftor w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorem CYP3A nie powinna przekroczyć wartości ekspozycji, gdy iwakaftor podawany jest w monoterapii, w zatwierdzonym dla monoterapii dawkowaniu 150 mg co 12 godzin.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A4. Jeżeli jednak rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, dawkę należy dostosować (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania z umiarkowanie silnymi i słabymi inhibitorami CYP3A.

Induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, w minimalnym stopniu wpływało na wartość ekspozycji na lumakaftor, lecz zmniejszało ekspozycję (AUC) na iwakaftor o 57%. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania z umiarkowanie silnymi i słabymi induktorami CYP3A.

Potencjalny wpływ lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na działanie innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Stosowany w monoterapii iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A. Spodziewanym efektem netto stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem jest silna indukcja CYP3A. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru

w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami CYP3A może zmniejszać ekspozycję na te substraty (patrz punkt 4.4).

Substraty P-gp

Badania *in vitro* wskazywały, że lumakaftor może potencjalnie zarówno hamować, jak i indukować P-gp. Ponadto badanie kliniczne z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii wykazało, że iwakaftor jest słabym inhibitorem P-gp. Dlatego jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami P-gp (np. digoksyną) może wpływać na ekspozycję na te substraty.

Substraty CYP2B6 i CYP2C

Nie przeprowadzono badań *in vivo* interakcji z substratami CYP2B6 oraz CYP2C. Badania *in vitro* wskazują, że lumakaftor może potencjalnie indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, oraz CYP2C19, chociaż *in vitro* obserwowano również hamowanie CYP2C8 i CYP2C9. Ponadto badania *in vitro* wskazują, że iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na substraty CYP2C8 i CYP2C9 (zwiększenie lub zmniejszenie), zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2C19 oraz istotnie zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2B6.

Potencjalne interakcje lumakaftoru stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem z transporterami

Badania *in vitro* wykazały, że lumakaftor jest substratem białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Jednoczesne podawanie produktu Orkambi z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP może zwiększać stężenie lumakaftoru w osoczu.

Lumakaftor jest inhibitorem nośnika anionów organicznych (ang. *organic anion transporter*, OAT) 1 oraz 3. Lumakaftor i iwakaftor są inhibitorami BCRP. Jednoczesne podawanie produktu Orkambi z produktami leczniczymi będącymi substratami OAT1/3 oraz BCRP może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu. Lumakaftor i iwakaftor nie są inhibitorami OATP1B1, OATP1B3 ani nośników kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 1 oraz 2. Iwakaftor nie jest inhibitorem OAT1 ani OAT3.

Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje

W Tabeli 3 zamieszczono informacje dotyczące potwierdzonego lub spodziewanego wpływu lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na inne produkty lecznicze, lub wpływu innych produktów leczniczych na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. Informacje przedstawione w Tabeli 3 pochodzą głównie z badań *in vitro*. Podstawą do określenia zaleceń zawartych w Tabeli 3 w kolumnie „Uwagi kliniczne” były badania interakcji, znaczenie w praktyce klinicznej lub spodziewane interakcje wynikające z mechanizmów eliminacji. Jako pierwsze wymieniono interakcje o największym znaczeniu w praktyce klinicznej.

Tabela 3: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej	Działanie	Uwagi kliniczne
Jednocześnie stosowane produkty lecznicze o największym znaczeniu w praktyce klinicznej		
Leki przeciwalergiczne: montelukast	↔ LUM, IWA ↓ montelukast Ze względu na indukcję CYP3A/2C8/2C9 przez LUM	Nie zaleca się dostosowywania dawki montelukastu. W uzasadnionych przypadkach w czasie jednoczesnego podawania z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem należy odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na montelukast, co może zmniejszać jego skuteczność.
feksofenadyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ feksofenadyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki feksofenadyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na feksofenadynę.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Antybiotyki: klarytromycyna, telitromycyna	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez klarytromycynę, telitromycynę	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, jeżeli podawanie klarytromycyny lub telitromycyny rozpoczyna się u pacjentów aktualnie przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.
	↓ klarytromycyna, telitromycyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Rozpoczynając stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów aktualnie przyjmujących klarytromycynę lub telitromycynę, dawkę lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w pierwszym tygodniu leczenia należy zmniejszyć do jednej tabletki na dobę. Należy rozważyć leczenie alternatywne dla wymienionych antybiotyków, takie jak azytromycyna. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na klarytromycynę i telitromycynę, co może zmniejszać ich skuteczność.
erytromycyna	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez erytromycynę ↓ erytromycyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku jednoczesnego podawania z erytromycyną. Należy rozważyć leczenie alternatywne dla erytromycyny, takie jak azytromycyna. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na erytromycynę, co może zmniejszać jej skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez wymienione leki przeciwdrgawkowe	
	↓ karbamazepina, fenobarbital, fenytoina Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami przeciwdrgawkowymi. Ekspozycja na iwakaftor i leki przeciwdrgawkowe może ulec istotnemu zmniejszeniu, co może zmniejszyć skuteczność obydwu substancji czynnych.
Leki przeciwgrzybicze: itakonazol*, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez wymienione leki przeciwgrzybicze	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, jeżeli podawanie wymienionych leków przeciwgrzybiczych rozpoczyna się u pacjentów aktualnie przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.
	↓ itakonazol, ketokonazol, worykonazol Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Rozpoczynając stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów aktualnie przyjmujących wymienione leki przeciwgrzybicze, dawkę lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w pierwszym tygodniu leczenia należy zmniejszyć do jednej tabletki na dobę.
	↓ pozakonazol Ze względu na indukcję UGT przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami przeciwgrzybiczymi. Jeżeli stosowanie wymienionych leków jest konieczne, pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia możliwych zakażeń grzybiczych występujących mimo leczenia przeciwgrzybiczego. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione przeciwgrzybicze produkty lecznicze, co może zmniejszać ich skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
flukonazol	<p>↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez flukonazol</p> <p>↓ flukonazol Ze względu na indukcję przez LUM; flukonazol jest usuwany głównie przez nerki w postaci niezmienionej, obserwowano jednak niewielkie zmniejszenie ekspozycji na flukonazol podczas stosowania silnych induktorów.</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku jednoczesnego podawania z flukonazolem.</p> <p>Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki flukonazolu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na flukonazol, co może zmniejszać jego skuteczność.</p>
Leki przeciwzapalne: ibuprofen	<p>↔ LUM, IWA</p> <p>↓ ibuprofen Ze względu na indukcję CYP3A/2C8/2C9 przez LUM</p>	<p>Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki ibuprofenu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na ibuprofen, co może zmniejszać jego skuteczność.</p>

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Antybiotyki przeciwprątkowe: ryfabutyna, ryfampicyna*, ryfapentyna	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez antybiotyki przeciwprątkowe ↓ ryfabutyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM ↔ ryfampicyna, ryfapentyna	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi antybiotykami przeciwprątkowymi. Ekspozycja na iwakaftor może ulec zmniejszeniu, co może zmniejszać skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki ryfabutyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na ryfabutyne, co może zmniejszać jej skuteczność.
Benzodiazepiny: midazolam, triazolam	↔ LUM, IWA ↓ midazolam, triazolam Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi benzodiazepinami. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem będzie zmniejszał ekspozycję na midazolam i triazolam, co zmniejszy ich skuteczność.
Hormonalne środki antykoncepcyjne: etynyloestradiol, noretyndron i inne progestageny	↓ etynyloestradiol, noretyndron i inne progestageny Ze względu na indukcję CYP3A/UGT przez LUM	W przypadku jednoczesnego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, w tym środków podawanych doustnie, w postaci wstrzyknięć, przez skórę i w postaci implantów, nie należy traktować ich jako skutecznej metody antykoncepcji. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne, co może zmniejszać ich skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus (stosowane po przeszczepie narządu)	↔ LUM, IWA ↓ cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami immunosupresyjnymi. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem będzie zmniejszał ekspozycję na wymienione leki immunosupresyjne, co może zmniejszać ich skuteczność. Nie przeprowadzono badań stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów po przeszczepie narządu.
Inhibitory pompy protonowej: esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	↔ LUM, IWA ↓ esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol Ze względu na indukcję CYP3A/2C19 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych inhibitorów pompy protonowej. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione inhibitory pompy protonowej, co może zmniejszać ich skuteczność.
Leki ziołowe: Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez ziele dziurawca zwyczajnego	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z ziołem dziurawca zwyczajnego. Ekspozycja na iwakaftor może ulec zmniejszeniu, co może zmniejszać skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.
Inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze mające znaczenie w praktyce klinicznej		
Leki przeciwaritmiczne: digoksyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ digoksyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Stężenie digoksyny w surowicy należy kontrolować, a dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na digoksynę.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego:		
Nazwa substancji czynnej	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki przeciwzakrzepowe: dabigatran	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ dabigatran Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	W przypadku jednoczesnego podawania z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem uzasadnione jest prowadzenie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego pacjenta. Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki dabigatranu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na dabigatran.
warfaryna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ warfaryna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie CYP2C9 przez LUM	Należy kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na warfarynę.
Leki przeciwdepresyjne: cytalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IWA ↓ cytalopram, escitalopram, sertralina Ze względu na indukcję CYP3A/2C19 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych leków przeciwdepresyjnych. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione leki przeciwdepresyjne, co może zmniejszać ich skuteczność.
bupropion	↔ LUM, IWA ↓ bupropion Ze względu na indukcję CYP2B6 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki bupropionu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na bupropion, co może zmniejszać jego skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Kortykosteroidy, o działaniu ogólnoustrojowym: metyloprednizolon, prednizon	↔ LUM, IWA ↓ metyloprednizolon, prednizon Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na metyloprednizolon i prednizon, co może zmniejszać ich skuteczność.
Antagoniści receptora H2: ranitydyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ ranitydyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki ranitydyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na ranitydynę.
Doustne leki przeciwcukrzycowe: repaglinid	↔ LUM, IWA ↓ repaglinid Ze względu na indukcję CYP3A/2C8 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki repaglinidu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na repaglinid, co może zmniejszać jego skuteczność.

Uwagi: ↑ = wzrost stężenia, ↓ = zmniejszenie stężenia, ↔ = brak zmian; LUM = lumakaftor; IWA = iwakaftor.

* Na podstawie badań klinicznych interakcji. Wszystkie inne prezentowanie interakcje są interakcjami przewidywanymi

Fałszywie dodatnie wyniki badań moczu na obecność THC

U pacjentów otrzymujących produkt Orkambi odnotowywano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (ang. *tetrahydrocannabinol*, THC). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody do potwierdzenia wyników.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach lumakaftoru i iwakaftoru nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na

rozwój płodu i reprodukcję, natomiast działanie obserwowano jedynie przy zastosowaniu dawek iwakaftoru szkodliwych dla matki (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności pożądane jest, aby unikać stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lumakaftor i (lub) iwakaftor i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie zarówno lumakaftoru, jak i iwakaftoru do mleka karmiących samic szczurów. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lumakaftoru i (lub) iwakaftoru na płodność u ludzi. Lumakaftor nie wpływał na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów. Iwakaftor upośledzał płodność i wpływał na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iwakaftor, który jest jedną z substancji czynnych produktu Orkambi, wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Iwakaftor może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

Pacjentom, u których w trakcie przyjmowania produktu Orkambi wystąpią zawroty głowy, należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu, aż objawy ustąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według danych zebranych z badań klinicznych III fazy do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie placebo), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie placebo) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie placebo).

Ciężkie działania niepożądane obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie 24-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy III (badania 1 i 2) z udziałem pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz w trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania z udziałem pacjentów w wieku 6–11 lat (badanie 7), z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia wyłącznie iwakaftorem również wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftor w monoterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	Zapalenie jamy nosowej i gardła*
	często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy*
	niezbyt często	Encefalopatia wątrobowa†
Zaburzenia ucha i błędnika	często	Ból ucha*, uczucie dyskomfortu w uchu*, szumy w uszach*, przekrwienie błony bębenkowej*, zaburzenia czynności układu przedsionkowego*
	niezbyt często	Niedrożność przewodu słuchowego*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	Niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny
	często	Nieprawidłowe oddychanie, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność zatok*, wyciek wodnisty z nosa, zaczerwienienie gardła*, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Ból brzucha*, ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności
	często	Wzdęcia, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych
	niezbyt często	Cholestatyczne zapalenie wątroby‡
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	Nieregularne krwawienia miesięczne, bóle menstruacyjne, krwotok maciczny, guzy piersi*
	niezbyt często	Obfite krwawienie miesięczne, brak miesiączki, krwawienia miesięczne występujące częściej niż fizjologicznie, zapalenie piersi*, ginekomastia*, zaburzenia brodawek sutkowych*, ból brodawki sutkowej*, rzadko występujące krwawienia miesięczne
Badania diagnostyczne	bardzo często	Bakterie w płwocinie*
	często	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi
	niezbyt często	Podwyższone ciśnienie tętnicze

*Działania niepożądane oraz częstości obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii.

† 1 pacjent z 738

‡ 2 pacjentów z 738

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące od 1029 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*, otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem dodatkowo przez okres do 96 tygodni w ramach długoterminowego uzupełniającego badania bezpieczeństwa i skuteczności leku (badanie 3) były podobne jak w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i $>3 \times$ GGN wynosiła 0,8%, 2,0%, i 5,2% oraz 0,5%, 1,9%, i 5,1% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z aktywnością aminotransferaz wynosiła 5,1% i 4,6% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem i u pacjentów otrzymujących placebo. U siedmiu pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby, którym towarzyszył wzrost aktywności aminotransferaz, z czego w 3 przypadkach obserwowano jednoczesny wzrost całkowitego stężenia bilirubiny. Po przerwaniu stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem parametry czynnościowe wątroby u wszystkich pacjentów powróciły do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub uległy znaczącej poprawie (patrz punkt 4.4).

Spośród 7 pacjentów z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia i (lub) nadciśnieniem wrotnym, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań fazy III kontrolowanych placebo, pogorszenie czynności wątroby, któremu towarzyszyły: wzrost aktywności AlAT, AspAT, wzrost stężenia bilirubiny oraz encefalopatia wątrobowa, obserwowano u jednego pacjenta. Zdarzenie to wystąpiło w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania leku i ustąpiło po przerwaniu podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z CF z istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dekompensacji czynności wątroby, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, skurczu oskrzeli i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 26,3% w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do 17,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania tych działań niepożądanych była większa u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV₁. W przybliżeniu 3/4 tych zdarzeń rozpoczynało się w trakcie pierwszego tygodnia leczenia i u większości pacjentów objawy ustąpiły bez konieczności przerywania stosowania leku. W większości były to działania niepożądane łagodne lub umiarkowane, nieciężkie i nie spowodowały przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy IIIb (badanie 5) w grupie 46 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV₁ < 40) (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 29,1 [zakres od 18,3 do 42,0]), częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego wynosiła 65,2%. W podgrupie 28 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (2 tabletki co 12 godzin), częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 71,4%, natomiast u 18 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od zmniejszonej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (1 tabletka co 12 godzin w okresie do 2 tygodni, następnie zwiększenie do pełnej dawki), częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 55,6%. Spośród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane ze strony układu oddechowego, u trzech pacjentów dawka została później zmniejszona, a u trzech pacjentów przerwano leczenie. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od połowy dawki, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, nie zmniejszono dawki ani nie przerwano leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące

częściej niż fizjologicznie) wynosiła 9,9% w grupie pacjentek otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,7% u kobiet otrzymujących placebo. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (25,0%) w porównaniu do pacjentek niestosujących antykoncepcji hormonalnej (3,5%) (patrz punkt 4.5). Działania te w większości były łagodne lub umiarkowane i nieciężkie. U pacjentek otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, 2/3 tych zdarzeń ustąpiły, a mediana czasu ich trwania wynosiła 10 dni.

Podwyższone ciśnienie tętnicze

W trakcie badań 1 i 2 działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (np. nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie tętnicze) były obserwowane u 0,9% (7/738) pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Takich działań niepożądanych nie odnotowano w grupie placebo.

U pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe) maksymalny wzrost ciśnienia tętniczego w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 3,1 mmHg oraz 1,8 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. U pacjentów otrzymujących placebo (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe) maksymalny wzrost ciśnienia tętniczego w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 0,9 mmHg oraz 0,9 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość ciśnienia skurczowego >140 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >90 mmHg, wynosił odpowiednio 3,4% oraz 1,5% w grupie leczonej iwakaftorem w skojarzeniu z lumakaftorem, w porównaniu do 1,6% oraz 0,5% w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano u 60 pacjentów z CF w wieku od 2 do 5 lat (badanie 8), 161 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badania 6 i 7) oraz u 194 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, z homozygotyczną mutacją *F508del*, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań klinicznych. Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat wzięli udział w badaniach 1 i 2.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży na ogół pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego z udziałem 57 pacjentów w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* były zasadniczo zgodne z wynikami trwającego 24 tygodnie badania poprzedzającego prowadzonego u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat (badanie 8) oraz danymi o bezpieczeństwie dotyczącymi pacjentów w wieku od 6 do 11 lat.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego z udziałem 239 pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* (badanie 9) były zasadniczo zgodne z wynikami trwających 24 tygodnie badań poprzedzających prowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badania 6 i 7).

Opis wybranych działań niepożądanych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III z udziałem 58 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badanie 6) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8, >5, i >3 × GGN wynosiła 5,3%, 8,8%, i 19,3%. U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny > 2 × GGN. Poza jednym pacjentem, u którego trwale przerwano stosowanie leku, u wszystkich pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz dawkowanie

lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem kontynuowano lub z powodzeniem wznowiono po przerwaniu.

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III z udziałem 204 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badanie 7) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i $>3 \times$ GGN wynosiła 1,0%, 4,9%, i 12,6% u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 2,0%, 3,0% i 7,9% u pacjentów otrzymujących placebo. U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny $> 2 \times$ GGN. U dwóch pacjentów z grupy otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz u dwóch pacjentów z grupy otrzymującej placebo trwale przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz.

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III (badanie 6) z udziałem 58 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 91,4) częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego wynosiła 6,9% (4/58).

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III (badanie 7) z udziałem pacjentów w wieku 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 89,8) częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 18,4% u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 12,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas serii badań spirometrycznych wykonywanych na początku leczenia zaobserwowano spadek wartości ppFEV₁ po podaniu dawki. Bezwzględna zmiana wartości po upływie od 4 do 6 godzin po podaniu leku w stosunku do stanu przed podaniem wynosiła -7,7 w dniu 1. i -1,3 w dniu 15. u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. W 16. tygodniu wartość ppFEV₁ przestała spadać po podaniu leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Leczenie przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego obejmującego monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Działania niepożądane, które wystąpiły z częstotliwością większą o $\geq 5\%$, po zastosowaniu dawek wyższych niż terapeutyczne, w porównaniu do okresu stosowania dawek terapeutycznych, to ból głowy, uogólniona wysypka oraz zwiększona aktywność aminotransferaz.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu oddechowego; kod ATC: R07AX30

Mechanizm działania

Białko CFTR tworzy kanał chlorkowy i obecne jest na powierzchni komórek nabłonkowych wielu narządów. Mutacja *F508del* wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim zaburzając przetwarzanie białek i transport komórkowy, co prowadzi do zmniejszenia ilości białka CFTR na powierzchni komórki. Białko F508del-CFTR, które w niewielkiej ilości dociera do powierzchni komórki, charakteryzuje się niewielkim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania) tworzonego przez białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu klinicznym fazy II kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą oceniano zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w odpowiedzi na podanie lumakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych. W badaniu tym 10 pacjentów (z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*) ukończyło leczenie obejmujące podawanie lumakaftoru w monoterapii w dawce 400 mg co 12 godzin przez 28 dni, a następnie dodanie do schematu iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godzin przez kolejne 28 dni. Natomiast 25 pacjentów (z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją *F508del*) ukończyło badanie, otrzymując placebo. Różnica pomiędzy monoterapią lumakaftorem w dawce 400 mg co 12 godzin a placebo, oceniana jako średnia wartość zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 28. dnia była statystycznie istotna i wynosiła -8,2 mmol/l (95% CI: -14, -2). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, podawanym co 12 godzin, a grupą placebo, oceniana jako średnia wartość zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 56. dnia była statystycznie istotna i wynosiła -11 mmol/l (95% CI: -18, -4).

W badaniu 7 (patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) z udziałem pacjentów z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* w wieku 6 do 11 lat różnica między grupami leczenia (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) w stężeniu jonów chlorkowych w pocie dla wartości bezwzględnej zmiany w 24. tygodniu w porównaniu z placebo wynosiła -24,9 mmol/l (nominalna wartość $p < 0,0001$). Różnica między grupami leczenia (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) dla średniej wartości bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w dniu 15. i w tygodniu 4. w porównaniu z placebo wynosiła -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4, -18,2; nominalna wartość $p < 0,0001$).

Zmiany FEV₁

W badaniu klinicznym fazy II kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą próbą oceniano również zmiany ppFEV₁ w odpowiedzi na podanie lumakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych. Różnica pomiędzy monoterapią lumakaftorem w dawce 400 mg co 12 godzin a placebo, oceniana jako średnia wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁, wynosiła -4,6% (95% CI: -9,6, 0,4) od początku badania do 28. dnia, 4,2% (95% CI: -1,3, 9,7) od początku badania do 56. dnia oraz 7,7% (95% CI: 2,6, 12,8; istotne statystycznie) od 28. do 56. dnia (po dołączeniu iwakaftoru do monoterapii lumakaftorem).

Zmniejszenie częstości akcji serca

W trakcie 24-tygodniowych badań klinicznych fazy III kontrolowanych placebo maksymalne zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 6 uderzeń na minutę, w porównaniu do wartości na początku badania, obserwowano w 1. oraz 15. dniu, około 4 do 6 godzin po podaniu. Po 15. dniu nie monitorowano częstości akcji serca po podaniu produktu leczniczego w tych badaniach. Od

4. tygodnia w grupie pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem zmiana średniej częstości akcji serca przed podaniem produktu leczniczego wynosiła od 1 do 2 uderzeń na minutę poniżej wartości na początku badania. Odsetek pacjentów, u których częstość akcji serca podczas leczenia wynosiła <50 uderzeń na minutę, wynosił 11% w grupie pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do 4,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Elektrofizjologia serca

W szczegółowym badaniu klinicznym QT, w którym oceniano podawanie lumakaftoru 600 mg raz na dobę + iwakaftoru 250 mg co 12 godzin oraz lumakaftoru 1000 mg raz na dobę + iwakaftoru 450 mg co 12 godzin, nie obserwowano żadnych znaczących zmian w długości odstępu QTc ani w ciśnieniu tętniczym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z CF w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF, z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo, z udziałem 1108 klinicznie stabilnych pacjentów z CF, w których 737 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. Pacjentów w obydwu badaniach klinicznych randomizowano w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lumakaftor w dawce 600 mg raz na dobę oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin, lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin lub placebo. Pacjenci przyjmowali badany lek razem w posiłkiem zawierającym tłuszcze, przez 24 tygodnie, oprócz przepisanej im leczenia CF (np. leki rozszerzające oskrzela, antybiotyki wziewne, dornaza alfa i hipertoniczny roztwór soli). Pacjenci biorący udział w tych badaniach kwalifikowali się do badania przedłużonego z zastosowaniem ślepej próby.

W badaniu 1 oceniano 549 pacjentów z CF, w wieku 12 lat i starszych (średnia wieku 25,1 lat) z ppFEV₁ w chwili włączania do badania pomiędzy 40 a 90 (średnia wartość ppFEV₁ 60,7 na początku badania [zakres od 31,1 do 94,0]). W badaniu 2 oceniano 559 pacjentów w wieku 12 lat i starszych (średnia wieku 25,0 lat) z ppFEV₁ w chwili włączania do badania pomiędzy 40 a 90 (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 60,5 [zakres od 31,3 do 99,8]). Z badania wykluczano pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono zakażenia mikroorganizmami takimi jak *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* lub *Mycobacterium abscessus* lub u których stwierdzono 3 lub więcej nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby (AlAT, AspAT, AP, GGT ≥ 3 razy GGN lub całkowite stężenie bilirubiny ≥ 2 razy GGN).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁, od początku badania do 24. tygodnia. Inne zmienne w ocenie skuteczności to względna zmiana ppFEV₁ w porównaniu do początku badania, bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) w porównaniu do początku badania, bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, odsetek pacjentów, u których względna zmiana ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia wynosiła $\geq 5\%$, oraz liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc (w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii), do 24. tygodnia.

W obydwu badaniach klinicznych stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV₁ (Tabela 5). Średnia poprawa wartości ppFEV₁ następowała szybko (15. dzień) i utrzymywała się przez 24 tygodnie. W 15. dniu różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg/iwakaftor w dawce 250 mg, co 12 godzin, a grupą placebo, oceniana jako średnia wartość bezwzględnej zmiany (95% CI) ppFEV₁, w porównaniu do początku badania, wynosiła 2,51 punktu procentowego w analizie zbiorczej dla badań 1 i 2 ($p < 0,0001$). Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, stopnia ciężkości choroby, płci oraz regionu geograficznego. Do badań klinicznych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem fazy III włączono 81 pacjentów z ppFEV₁ na początku badania <40. W tej podgrupie pacjentów różnica pomiędzy grupami leczenia była porównywalna do tej, jaką obserwowano

u pacjentów z $ppFEV_1 \geq 40$. W 24. tygodniu różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin, a grupą placebo, dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) $ppFEV_1$ w porównaniu do początku badania, w analizie zbiorczej dla badań 1 i 2, wynosiła 3,39 punktu procentowego ($p=0,0382$) w przypadku pacjentów z wartością $ppFEV_1 < 40$ oraz 2,47 punktu procentowego ($p<0,0001$) w przypadku pacjentów z wartością $ppFEV_1 \geq 40$.

Tabela 5: Podsumowanie pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych wyników badania 1 i badania 2*.

		Badanie 1		Badanie 2		Analiza zbiorcza (badanie 1 i badanie 2)	
		Placebo (n=184)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=187)	Placebo (n=371)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=369)
Bezwzględna zmiana wartości $ppFEV_1$ w 24. tygodniu (punkty procentowe)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	2,41 ($p=0,0003$) [†]	–	2,65 ($p=0,0011$) [†]	–	2,55 ($p<0,0001$)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-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 ($p<0,0001$)
Względna zmiana wartości $ppFEV_1$ w 24. tygodniu (%)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	4,15 ($p=0,0028$) [†]	–	4,69 ($p=0,0009$) [†]	–	4,4 ($p<0,0001$)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-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 ($p<0,0001$)
Bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) w 24. tygodniu (kg/m^2)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	0,13 ($p=0,1938$)	–	0,36 ($p=0,0001$) [†]	–	0,24 ($p=0,0004$)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	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 ($p<0,0001$)
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w 24. tygodniu (punkty)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	1,5 ($p=0,3569$)	–	2,9 ($p=0,0736$)	–	2,2 ($p=0,0512$)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	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 ($p<0,0001$)
Odsetek pacjentów ze względną zmianą $ppFEV_1$ w 24. tygodniu $\geq 5\%$	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Iloraz szans	–	1,43 ($p=0,1208$)	–	1,90 ($p=0,0032$)	–	1,66 ($p=0,0013$)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc do 24. tygodnia	liczba zdarzeń (odsetek/ 48 tyg.)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Iloraz wskaźników	–	0,66 ($p=0,0169$)	–	0,57 ($p=0,0002$)	–	0,61 ($p<0,0001$)

*W każdym badaniu przeprowadzono analizę hierarchiczną w obrębie każdej grupy otrzymującej aktywne leczenie, dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, w odniesieniu do grupy placebo, dla każdego etapu, $p \leq 0,0250$, dla wszystkich poprzednich badań zastosowanie miał ten sam poziom ufności dla stwierdzenia istotności statystycznej.

[†]Wskazuje istotność statystyczną potwierdzoną analizą hierarchiczną.

W 24. tygodniu odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony płuc, był istotnie wyższy u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do grupy placebo. W analizie zbiorczej iloraz wskaźników zaostrzeń do 24. tygodnia, u osób otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin; $n=369$), wynosił 0,61 ($p<0,0001$), co odpowiada redukcji względnej o 38% w porównaniu do placebo. Częstość zdarzeń, w ujęciu rocznym

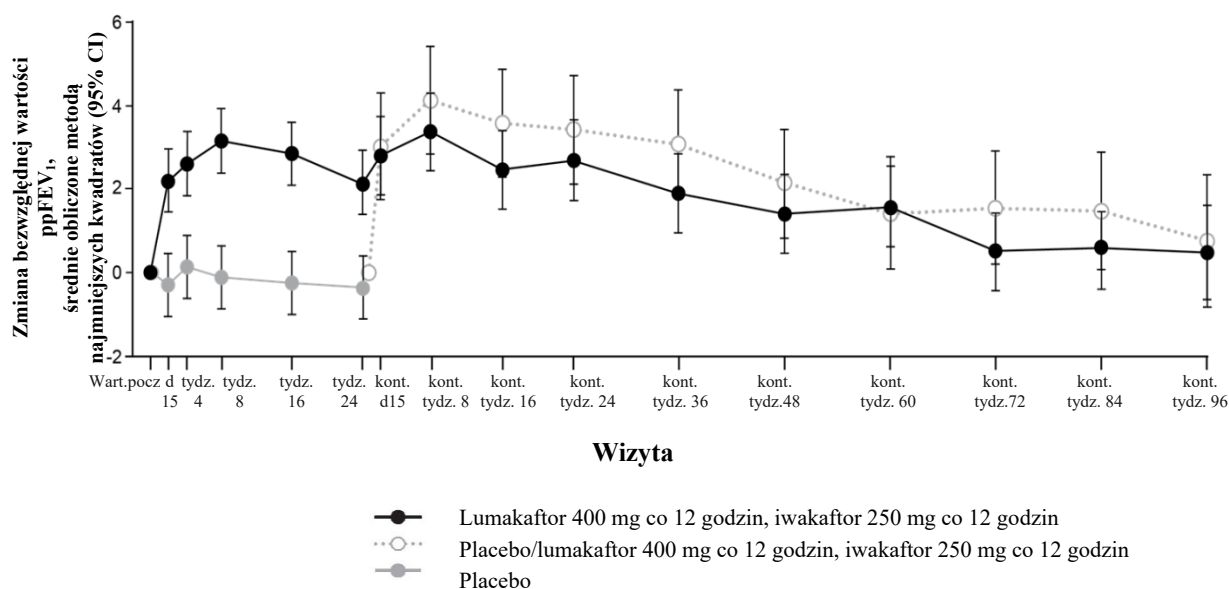
obejmującym 48 tygodni, wynosiła 0,70 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,14 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem istotnie zmniejszało ryzyko zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 61% w porównaniu do placebo (iloraz wskaźników=0,39, $p<0,0001$; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,17 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,45 w grupie placebo) oraz zmniejszało liczbę zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii dożylniej o 56% (iloraz wskaźników=0,44, $p<0,0001$; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,25 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,58 w grupie placebo). Wyniki te nie zostały uznane za statystycznie istotne, co potwierdziła analiza hierarchiczna dla pojedynczych badań.

Badanie uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej

Badanie 3 było wieloośrodkowym uzupełniającym badaniem przedłużonym fazy III, prowadzonym metodą grup równoległych, z udziałem pacjentów z CF, w tym pacjentów w wieku 12 lat i starszych będących uczestnikami badań 1 i 2. To badanie przedłużone zostało zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności podczas długoterminowego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Spośród 1108 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 1 i 2, niezależnie od przydzielonej grupy leczenia, u 1029 (93%) podawano produkt i stosowano leczenie aktywne w badaniu 3 (lumakaftor w dawce 600 mg raz na dobę oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin lub lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin) przez dodatkowy okres do 96 tygodni (tj. całkowity okres wyniósł do 120 tygodni). Pierwszorzędowa analiza skuteczności tego przedłużonego badania objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania 3, natomiast analiza wrażliwości została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania 3.

U pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 1 lub 2 efekt leczenia utrzymywał się przez okres dodatkowych 96 tygodni badania 3, przy czym za wartość odniesienia przyjęto wartość początkową. W przypadku pacjentów, u których zmieniono terapię z placebo na substancję czynną, obserwowano zmiany podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy w badaniu 1 lub 2 otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (patrz Tabela 5). Wyniki badania 3 zostały przedstawione na Rycinie 1 oraz w Tabeli 6.

Rycina 1. Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV₁ w czasie każdej z wizyt od punktu początkowego†.



† Z badań 1, 2 oraz 3.

Tabela 6: Długoterminowy wpływ stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 3*.

Placebo zmienione na lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin (n=176)**							Lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg, co 12 godzin (n=369)†		
Wartość początkowa i końcowa		Średnia (SD)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Wartość p	Średnia (SD)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Wartość p		
Wartość początkowa ppFEV ₁ ‡		60,2 (14,7)			60,5 (14,1)				
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ od wartości początkowej (punkty procentowe)									
72. tydzień przedłużenia		(n=134)		0,0254	(n=273)		0,2806		
		1,5 (0,2; 2,9)			0,5 (-0,4; 1,5)				
96. tydzień przedłużenia		(n=75)		0,3495	(n=147)		0,4231		
		0,8 (-0,8; 2,3)			0,5 (-0,7; 1,6)				
Względna zmiana wartości ppFEV ₁ od wartości początkowej (%)									
72. tydzień przedłużenia		(n=134)		0,0332	(n=273)		0,1074		
		2,6 (0,2; 5,0)			1,4 (-0,3; 3,2)				
96. tydzień przedłużenia		(n=75)		0,4415	(n=147)		0,2372		
		1,1 (-1,7; 3,9)			1,2 (-0,8; 3,3)				
Wartość początkowa BMI (kg/m ²)‡		20,9 (2,8)			21,5 (3,0)				
Bezwzględna zmiana wartości BMI od wartości początkowej (kg/m ²)									
72. tydzień przedłużenia		(n=145)		<0,0001	(n=289)		<0,0001		
		0,62 (0,45; 0,79)			0,69 (0,56; 0,81)				
96. tydzień przedłużenia		(n=80)		<0,0001	(n=155)		<0,0001		
		0,76 (0,56; 0,97)			0,96 (0,81; 1,11)				
Wartość początkowa punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)‡		70,4 (18,5)			68,3 (18,0)				
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)									
72. tydzień przedłużenia		(n=135)		0,0124	(n=269)		<0,0001		
		3,3 (0,7; 5,9)			5,7 (3,8; 7,5)				
96. tydzień przedłużenia		(n=81)		0,7665	(n=165)		0,0018		
		0,5 (-2,7; 3,6)			3,5 (1,3; 5,8)				

Wartość początkowa i końcowa	Placebo zmienione na lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin (n=176)**			Lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg, co 12 godzin (n=369)†		
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)			Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)		
	Średnia (SD)	Wartość p		Średnia (SD)	Wartość p	
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc (zdarzeń)** † ***						
Liczba zdarzeń na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)			0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)
Liczba zdarzeń wymagających hospitalizacji na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)			0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)
Liczba zdarzeń wymagających podania dożylnego antybiotyku na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)			0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)

* W sumie 82% pacjentów (421 z 516 zakwalifikowanych) ukończyło 72. tydzień tego badania; 42% pacjentów ukończyło 96. tydzień. Większość pacjentów przerwała udział w badaniu ze względów innych niż bezpieczeństwo.

** W przypadku pacjentów kontynuujących leczenie z badań 1 i 2 (zmiana z placebo na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) całkowita ekspozycja wyniosła do 96 tygodni. Podawanie lumakaftoru w dawce 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.

*** Odsetek przypadków na pacjentorok został przeliczony na rok na podstawie danych z 48 tygodni

† W przypadku pacjentów kontynuujących leczenie z badań 1 i 2 (pozostający w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) całkowita ekspozycja wyniosła do 120 tygodni. Podawanie lumakaftoru w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin, jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.

‡ Wartością początkową była wartość początkowa w badaniu 3 dla grupy zmieniającej leczenie z placebo na lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin. Za wartość początkową dla grupy otrzymującej lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin, przyjęto wartość początkową dla badań 1 i 2.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z CF z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Badanie 4 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy II, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 125 pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych, z wartością ppFEV₁ od 40 do 90 włącznie, z mutacją *F508del* na jednym allelu, oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania białka CFTR, lub która *in vitro* prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru.

Pacjenci otrzymywali albo lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (n=62) albo placebo (n=63), oprócz przepisanej im leczenia CF. Pierwszorzędnym punktem końcowym była poprawa czynności płuc, mierzona jako średnia wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁ od początku badania do 56. dnia. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem nie prowadziło do znacznej poprawy ppFEV₁ z uwzględnieniem placebo u pacjentów z CF z heterozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* (różnica pomiędzy grupami leczenia 0,60 [p=0,5978]) i do braku jakiegokolwiek znaczącej poprawy wskaźnika masy ciała (BMI) lub masy ciała (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z CF w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Badanie 7 było trwającym 24 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy III z udziałem 204 pacjentów z CF w wieku od 6 do 11 lat (średnia wieku 8,8 roku). W badaniu 7 oceniano pacjentów ze wskaźnikiem klirensu płuc (LCI_{2,5}) ≥7,5 podczas początkowej wizyty

przesiewowej (średni wskaźnik $LCI_{2,5}$ 10,28 na początku badania [zakres: 6,55 do 16,38]) i $ppFEV_1 \geq 70$ podczas wizyty przesiewowej (średnia wartość $ppFEV_1$ 89,8 na początku badania [zakres: 48,6 do 119,6]). Oprócz zaleczonego leczenia CF pacjenci otrzymywali lumakaftor w dawce 200 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin ($n=103$) lub placebo ($n=101$). Z badania wykluczano pacjentów, u których stwierdzano 2 lub więcej nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby (AlAT, AspAT, AP, GGT ≥ 3 razy GGN) lub AlAT bądź AspAT $> 5 \times$ GGN, lub całkowite stężenie bilirubiny > 2 razy GGN.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była wartość bezwzględnej zmiany $LCI_{2,5}$ od początku badania do 24. tygodnia. Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do dnia 15. oraz w 4. i 24. tygodniu (patrz Działanie farmakodynamiczne), bezwzględną zmianę wskaźnika BMI od początku badania do 24. tygodnia, bezwzględną zmianę punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do 24. tygodnia. Wyniki te przedstawiono w Tabeli 7 poniżej:

Tabela 7: Zestawienie pierwszorzędownych i głównych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu 7.

		Placebo ($n=101$)	200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru co 12 godz. ($n=103$)
Pierwszorzędowny punkt końcowy			
Bezwzględna zmiana wskaźnika klirensu płuc ($LCI_{2,5}$) od początku badania do 24. tygodnia	Różnica między grupami leczenia	–	-1,09 ($p<0,0001$)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	0,08 ($p=0,5390$)	-1,01 ($p<0,0001$)
Główne drugorzędowe punkty końcowe*			
Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI w 24. tygodniu (kg/m^2)	Różnica między grupami leczenia	–	0,11 ($p=0,2522$)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	0,27 ($p=0,0002$)	0,38 ($p<0,0001$)
Bezwzględna zmiana oceny punktowej wg CFQ-R do 24. tygodnia	Różnica między grupami leczenia	–	2,5 ($p=0,0628$)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	3,0 ($p=0,0035$)	5,5 ($p<0,0001$)

* Badanie obejmowało główne drugorzędowe punkty końcowe i inne drugorzędowe punkty końcowe.

Oceniano także procent wartości należytnej FEV_1 ($ppFEV_1$) jako klinicznie istotny inny drugorzędowy punkt końcowy. U pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem różnica między grupami leczenia dla średniej wartości zmiany bezwzględnej $ppFEV_1$ od początku badania do 24. tygodnia wynosiła 2,4 ($p=0,0182$).

Pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat uczestniczący w badaniach 6 i 7 zostali włączeni do wieloośrodkowego uzupełniającego badania przedłużonego fazy III (badanie 9). To badanie przedłużone zostało zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności podczas długoterminowego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Spośród 262 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 6 lub 7, niezależnie od przydzielonej grupy leczenia, u 239 (91%) podawano produkt i stosowano leczenie aktywne w badaniu przedłużonym (pacjenci w wieku od 6 do <12 lat otrzymywali lumakaftor w dawce 200 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin; pacjenci w wieku ≥ 12 otrzymywali lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin) przez dodatkowy okres do 96 tygodni (tj. całkowity okres

wyniósł do 120 tygodni) (patrz punkt 4.8). Drugorzędowe wyniki oceny skuteczności oraz częstość zdarzeń zaostżenia objawów ze strony płuc na pacjentorok przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Długotrwały wpływ stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 9.

Wartość początkowa i końcowa	Zmiana placebo na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem – lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (L/I-L/I) (n = 143)*
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)
	Średnia (SD) n = 101	Średnia (SD) n = 128
Wartość początkowa wskaźnika LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Bezwzględna zmiana wskaźnika LCI_{2,5} od początku badania		
96. tydzień przedłużenia	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Wartość początkowa BMI (kg/m²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Bezwzględna zmiana wartości BMI od wartości początkowej (kg/m²)		
96. tydzień przedłużenia	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Wartość początkowa punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R‡ (punkty)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)		
96. tydzień przedłużenia	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Liczba zaostżeń objawów ze strony płuc (zdarzeń) (FAS i ROS w badaniu 7)†		
Liczba zdarzeń na pacjentorok (95% CI)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Uczestnicy otrzymujący placebo w badaniu 7 (n = 96), u których w badaniu przedłużonym rozpoczęto aktywne leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (P-L/I). Uczestnicy otrzymujący lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w dowolnym z badań poprzedzających [badanie 6 (n = 49) lub badanie 7 (n = 94)], którzy w dalszym ciągu otrzymywali aktywne leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu przedłużonym (L/I-L/I).

‡ Początkiem badania dla obu grup (P-L/I i L/I-L/I) był początek badania 6 i 7 (badania poprzedzającego), a odpowiednia wartość n odnosi się do populacji objętej analizą w badaniu poprzedzającym.

** Badanie cząstkowe dotyczące oceny wskaźnika LCI obejmowało 117 uczestników z grupy L/I-L/I i 96 uczestników z grupy P-L/I.

† FAS = pełna populacja objęta analizą (ang. *full analysis set*) (n = 103) obejmuje uczestników, którzy otrzymywali L/I w badaniu 7 i badaniu 9, ocenianych w łącznym okresie badania z zastosowaniem L/I; ROS = populacja zmiany leczenia (ang. *rollover set*) (n = 96) obejmuje uczestników, którzy otrzymywali placebo w badaniu 7 i L/I w badaniu 9, ocenianych w okresie obecnego badania 9.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Orkambi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja (AUC) na lumakaftor jest w przybliżeniu 2-krotnie wyższa u zdrowych, dorosłych ochotników, w porównaniu do ekspozycji u pacjentów z CF. Ekspozycja na iwakaftor jest podobna u zdrowych, dorosłych ochotników i u pacjentów z CF. Po zastosowaniu dawkowania dwa razy na dobę, lumakaftor i iwakaftor osiągały w osoczu u zdrowych osób stężenia w stanie stacjonarnym po około 7 dniach leczenia, ze współczynnikiem akumulacji dla lumakaftoru wynoszącym około 1,9. Ekspozycja na iwakaftor w stanie stacjonarnym jest niższa, niż w 1. dniu, ze względu na działanie indukcyjne lumakaftoru na CYP3A (patrz punkt 4.5).

Po podaniu doustnym lumakaftoru w dawce 400 mg co 12 godz. oraz iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godz. po posiłku, średnia wartość (\pm SD) AUC_{0-12h} oraz C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 198 (64,8) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 25,0 (7,96) $\mu g/ml$ dla lumakaftoru i odpowiednio 3,66 (2,25) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 0,602 (0,304) $\mu g/ml$ dla iwakaftoru. Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin, po posiłku, średnia wartość (\pm SD) AUC_{0-12h} i C_{max} w stanie stacjonarnym, wynosiła odpowiednio 9,08 (3,20) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 1,12 (0,319) $\mu g/ml$.

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym lumakaftoru ekspozycja na lumakaftor ogólnie zwiększała się proporcjonalnie do dawki, w zakresie od 50 mg do 1000 mg, co 24 godziny. Ekspozycja na lumakaftor zwiększała się w przybliżeniu 2,0-krotnie, jeżeli podawany był z posiłkiem zawierającym tłuszcze, w porównaniu do podania na czczo. Mediana (zakres) t_{max} lumakaftoru wynosi około 4,0 godzin (2,0; 9,0) przy podaniu po posiłku.

Po wielokrotnym podaniu doustnym iwakaftoru w skojarzeniu z lumakaftorem ekspozycja na iwakaftor ogólnie zwiększała się wraz z dawką, w zakresie od 150 mg do 250 mg, co 12 godzin. U zdrowych ochotników ekspozycja na iwakaftor podawany w skojarzeniu z lumakaftorem zwiększała się w przybliżeniu 3-krotnie, jeżeli podawany był z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Z tego względu lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy podawać razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) t_{max} iwakaftoru wynosi około 4,0 godziny (2,0; 6,0) w przypadku podania po posiłku.

Dystrybucja

Lumakaftor jest w około 99% wiązany przez białka osocza, głównie przez albuminę. Po podaniu doustnym po posiłku 400 mg co 12 godzin u pacjentów z CF typową pozorną objętość dystrybucji dla centralnego i tkankowego kompartmentu (procentowy współczynnik zmienności [CV]) szacowano odpowiednio na 23,5 l (48,7%) i 33,3 l (30,5%).

Iwakaftor jest w około 99% wiązany przez białka osocza, głównie przez α -1-kwaśną glikoproteinę i albuminę. Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godzin w skojarzeniu z lumakaftorem, typową pozorną objętość dystrybucji dla centralnego i tkankowego kompartmentu (CV) szacowano odpowiednio na 95,0 l (53,9%) i 201 l (26,6%).

Z badań *in vitro* wynika, że lumakaftor jest substratem białka oporności raka sutka (BCRP).

Metabolizm

Lumakaftor nie jest intensywnie metabolizowany u ludzi, a większość lumakaftoru wydalana jest w postaci niezmienionej z kałem. Dane pochodzące z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lumakaftor jest metabolizowany głównie na drodze oksydacji i glukuronidacji.

Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane pochodzące z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. M6 ma mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym większość dawki lumakaftoru (51%) wydalana jest w postaci niezmienionej z kałem. W pomijalnym stopniu lumakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 26 godzin. Typowy pozorny klirens (CL/F) lumakaftoru u pacjentów z CF szacowano na 2,38 l/h (29,4%).

Po podaniu doustnym iwakaftoru w monoterapii większość dawki (87,8%) wydalana jest z kałem, po uprzedniej biotransformacji. W pomijalnym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. U zdrowych osób okres półtrwania iwakaftoru, podawanego w skojarzeniu z lumakaftorem, wynosi około 9 godzin. Typowy pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru podawanego w skojarzeniu z lumakaftorem pacjentom z CF szacowano na 25 l/godz. (40,5%).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu dawek wielokrotnych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przez 10 dni u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów) wartość ekspozycji wzrastała (AUC_{0-12h} o około 50% a C_{max} o około 30%), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Nie przeprowadzono badań wpływu łagodnych zaburzeń czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, 5–6 punktów) na farmakokinetykę lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem, jednak przypuszcza się, że ekspozycja wzrośnie o mniej niż 50%.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4, i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu farmakokinetyki lumakaftoru w monoterapii u ludzi tylko w minimalnym stopniu lumakaftor i jego metabolity wydane były z moczem (jedynie 8,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu, z czego 0,18% odpowiadało postaci niezmienionej). W badaniu farmakokinetyki iwakaftoru w monoterapii u ludzi tylko w minimalnym stopniu iwakaftor i jego metabolity wydane były z moczem (jedynie 6,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu). Analiza farmakokinetyki populacyjnej klirensu wobec klirensu kreatyniny nie wskazuje na trend zmian u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Płeć

Wpływ płci pacjenta na farmakokinetykę lumakaftoru oceniano na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej, pochodzących z badań klinicznych lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem. Wyniki wskazują na brak klinicznie istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych lumakaftoru czy iwakaftoru pomiędzy mężczyznami i kobietami. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć pacjenta.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z analiz farmakokinetyki populacyjnej, ekspozycja jest podobna w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży, co przedstawiono w Tabeli 9:

Tabela 9: Średnia (SD) ekspozycja na lumakaftor i iwakaftor według grup wiekowych.

Grupa wiekowa	Dawka	Średnia (SD) ekspozycja na lumakaftor AUC _{ss} (µg/ml·h)	Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor AUC _{ss} (µg/ml·h)
Pacjenci w wieku od 6 do 11 lat	200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru co 12 godzin	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacjenci w wieku od 12 do poniżej 18 lat	400 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru co 12 godzin	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lumakaftor

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających potencjalne działanie fototoksyczne lumakaftoru, jednak analiza dostępnych danych nieklinicznych i klinicznych wskazuje na brak właściwości fototoksycznych.

Iwakaftor

W badaniach po podaniu wielokrotnym działania obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji na tyle przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka na iwakaftor podawany jako produkt Orkambi (>25-, >45-, i >35-krotnie odpowiednio u myszy, szczurów i psów), że wskazuje to na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Farmakologia bezpieczeństwa

Iwakaftor powodował zależne od stężenia hamowanie przepływu prądu jonowego przez kanał hERG (kanał potasowy przewodzący prąd I_{Kr}), z wartością IC₁₅ wynoszącą 5,5 µM, w porównaniu do wartości C_{max} (1,5 µM) dla iwakaftoru osiąganą w trakcie podawania dawek leczniczych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Jednak nie zaobserwowano zależnego od iwakaftoru wydłużenia odstępu QT w badaniu na psach z wykorzystaniem telemetrii po podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg oraz z wykorzystaniem pomiarów EKG w trakcie wielokrotnego podawania dawek do 60 mg/kg/dobę przez okres do 1 roku (wartość C_{max} po 365 dniach = 36,2 do 47,6 µM). Iwakaftor powodował zależne od dawki, ale przemijające podwyższenie parametrów ciśnienia tętniczego u psów, po doustnym podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg mc. (patrz punkt 5.1).

Ciąża i płodność

Iwakaftor nie wykazywał właściwości teratogennych po podaniu doustnym ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy płodu, w dawkach, których efektem była ekspozycja przekraczająca odpowiednio 7-krotnie (ekspozycja na iwakaftor i jego metabolit) oraz 46-krotnie ekspozycję na iwakaftor u człowieka po zastosowaniu dawki leczniczej lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic szczurów iwakaftor powodował zmniejszenie masy płodu, zwiększał częstość występowania zespołu żebra szyjnego, niedorozwoju żeber, falistości żeber i nieprawidłowości budowy mostka, w tym fuzji. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Iwakaftor wpływał na płodność i na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów (u samic przed ciążą i na początku ciąży), przy dawkowaniu 200 mg/kg/dobę (co odpowiada ekspozycji przekraczającej odpowiednio około 11 i 7 razy ekspozycję po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 150 mg/kg/dobę, w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz ekspozycji w 17. dniu ciąży w ramach pilotowego badania dotyczącego rozwoju płodowo-zarodkowego, przeprowadzonych na tym gatunku). Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic ani na wskaźniki reprodukcyjne przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę (co odpowiada ekspozycji przekraczającej odpowiednio około 8 i 5 razy ekspozycję po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę, w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz ekspozycji w 17. dniu ciąży w ramach badania dotyczącego rozwoju zarodkowo-płodowego, przeprowadzonych na tym gatunku). U ciężarnych samic szczurów i królików obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

Rozwój przed- i pourodzeniowy

Iwakaftor nie powodował wad rozwojowych u potomstwa ciężarnych samic szczurów, którym lek podawano doustnie w dawkach 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży, w trakcie porodu, aż do odstawienia od mleka matki (dając ekspozycję około 4-krotnie wyższą od tej, uzyskanej po podaniu maksymalnej, zalecanej u ludzi dawki iwakaftoru będącego składnikiem produktu leczniczego Orkambi, na podstawie sumarycznej wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów). Podawanie dawek większych niż 100 mg/kg/dobę prowadziło do zmniejszenia wskaźników przeżywalności i laktacji odpowiednio do 92% i 98% wartości kontrolnych, jak również do zmniejszenia masy ciała młodych.

Młode zwierzęta

Przypadki wystąpienia zaćmy obserwowano u młodych szczurów, którym podawano iwakaftor w dawkach 0,32-krotnie przekraczających zalecaną dawkę maksymalną u ludzi w oparciu o ogólnoustrojową ekspozycję na iwakaftor i jego metabolity, w przypadku jednoczesnego stosowania z lumakaftorem jako produkt Orkambi. Przypadki zaćmy nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych w okresie organogenezy płodu, u młodych szczurów narażonych w pewnym stopniu poprzez spożywanie mleka przed odstawieniem od mleka matki ani też w badaniach iwakaftoru dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym. Potencjalne znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Lumakaftor i iwakaftor

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, w których lumakaftor podawano jednocześnie z iwakaftorem, nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka w postaci potencjalnego addytywnego lub synergistycznego działania toksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromelozy octanobursztynian
Powidon (K30)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Karmina (E120)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Indygokarmin (E132)

Tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Amoniak roztwór, stężony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane

3 lata

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z polichlorotrifluoroetylen (PCTFE)/poli(chloru winylu) (PVC) z pokrywającą folią aluminiową, pokrytą warstwą papieru.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 112 (4 opakowania po 28) tabletek powlekanych.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 112 (4 opakowania po 28) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 100 mg lumakaftoru (lumacaftorum) oraz 125 mg iwakaftoru (ivacaftorum).

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 150 mg lumakaftoru (lumacaftorum) oraz 188 mg iwakaftoru (ivacaftorum).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat

Białe lub prawie białe granulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orkambi w postaci granulatu wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis*, CF) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu mukowiscydowego błonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Orkambi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu CF. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować dokładną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu w celu potwierdzenia obecności mutacji *F508del* na obydwu allelach genu *CFTR*.

Dawkowanie

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Wiek	Dawka produktu Orkambi	Całkowita dawka dobową
2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg	Jedna saszetka zawierająca 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru co 12 godzin	200 mg lumakaftoru/ 250 mg iwakaftoru
2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej	Jedna saszetka zawierająca 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru co 12 godzin	300 mg lumakaftoru/ 376 mg iwakaftoru
6 lat i starsi	Informacje: patrz ChPL dla produktu leczniczego Orkambi w tabletkach	

Leczenie można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Ten produkt leczniczy należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze należy spożyć tuż przed przyjęciem dawki lub tuż po jej przyjęciu (patrz punkt 5.2).

Pominięcie dawki

Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka, upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Jeżeli upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjenta należy pouczyć, aby poczekał do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących produkt Orkambi, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A. Jeżeli jednak rozpoczyna się leczenie u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej saszetki (100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg; 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej) co drugi dzień, aby umożliwić efekt indukcji lumakaftoru w jego stanie stacjonarnym. Po tym czasie leczenie należy kontynuować, stosując zalecaną dawkę dobową.

Jeżeli nastąpiła przerwa w leczeniu trwająca dłużej niż tydzień, a następnie wznowia się leczenie w trakcie przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A, przez pierwszy tydzień po ponownym rozpoczęciu leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej saszetki (100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg; 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru w przypadku pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej) co drugi dzień. Po tym czasie leczenie należy kontynuować, stosując zalecaną dawkę dobową (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki.

Brak doświadczenia w stosowaniu tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji

w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu, po rozważeniu ryzyka i korzyści z leczenia, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Orkambi należy ostrożnie stosować w zmniejszonej dawce (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Dostosowywanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby – patrz Tabela 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności wątroby	Dostosowywanie dawki	Całkowita dawka dobową
Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha)	Dostosowywanie dawki nie jest konieczne.	<p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i < 14 kg</u> 200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru</p> <p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i ≥ 14 kg</u> 300 mg lumakaftoru + 376 mg iwakaftoru</p>
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha)	1 saszetka codziennie rano i 1 saszetka wieczorem co drugi dzień	<p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i < 14 kg</u> 1. dzień: 200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru 2. dzień: 100 mg lumakaftoru + 125 mg iwakaftoru</p> <p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i ≥ 14 kg</u> 1. dzień: 300 mg lumakaftoru + 376 mg iwakaftoru 2. dzień: 150 mg lumakaftoru + 188 mg iwakaftoru</p>
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha)	1 saszetka na dobę lub rzadziej	<p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i < 14 kg</u> 100 mg lumakaftoru + 125 mg iwakaftoru</p> <p><u>Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i ≥ 14 kg</u> 150 mg lumakaftoru + 188 mg iwakaftoru</p>

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orkambi u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Całą zawartość każdej saszetki z granulatami należy wymieszać z jedną łyżeczką (5 ml) odpowiedniego dla wieku miękkiego pokarmu lub płynu. Mieszaninę należy spożyć w całości. Miękkie pokarmy to m.in. puree z owoców, jogurty smakowe oraz mleko lub soki. Pokarm lub płyn powinien mieć temperaturę pokojową lub niższą. Wykazano, że produkt jest stabilny przez jedną godzinę po wymieszaniu, a zatem powinien zostać przyjęty w tym czasie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z CF z heterozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem nie jest skuteczny u pacjentów z CF z mutacją *F508del* na jednym allelu oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania CFTR lub która *in vitro* prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z CF z mutacją genu *CFTR* powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III)

Nie przeprowadzono badań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF z mutacją genu *CFTR* na jednym allelu, powodującą zmniejszenie światła kanału jonowego (klasy III), niezależnie od obecności mutacji *F508del* na drugim allelu. Ponieważ ekspozycja na iwakaftor ulega istotnemu zmniejszeniu w przypadku leczenia skojarzonego z lumakaftorem, lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem nie należy stosować u tych pacjentów.

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność, skurcz oskrzeli i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Poważne objawy ze strony układu oddechowego częściej występowały u pacjentów, u których procent wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) wynosił <40 i mogły prowadzić do przerwania stosowania produktu leczniczego. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z FEV₁ <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich pacjentów podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.8). U niektórych pacjentów po rozpoczęciu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano także przejściowy spadek wartości FEV₁. Brak doświadczenia we wdrażaniu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc i nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc.

Wpływ na ciśnienie tętnicze

U niektórych pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem obserwowano podwyższone ciśnienie tętnicze. Podczas leczenia wszystkich pacjentów należy okresowo badać ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z zaawansowanym stadium choroby wątroby

U pacjentów z CF mogą występować nieprawidłowości w czynności wątroby, w tym zaawansowana choroba wątroby. U pacjentów z CF oraz zaawansowaną chorobą wątroby zgłaszano pogorszenie czynności wątroby. U pacjentów z CF i istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do zgonu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Jeżeli lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem stosowany jest u takich pacjentów, należy ich poddać ścisłej obserwacji po rozpoczęciu leczenia, a dawkę należy zmniejszyć (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem często zgłaszano podwyższoną aktywność aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu. Podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych. Wśród kohort dzieci i młodzieży w różnym wieku podwyższoną aktywność aminotransferaz obserwowano częściej u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat niż u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (patrz punkt 4.8).

Ponieważ nie można wykluczyć związku z uszkodzeniem wątroby, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników testów czynnościowych wątroby (aminotransferaza alaninowa (AlAT), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) i bilirubina) przed rozpoczęciem stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia, a w trakcie dalszego leczenia raz na rok. U pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT, AspAT lub stężeniem bilirubiny w wywiadzie należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynnościowych wątroby.

W przypadku istotnego wzrostu aktywności AlAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN (górną granicę normy), lub AlAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $>2 \times$ GGN i (lub) żółtaczka kliniczna) należy przerwać leczenie skojarzone lumakaftorem i iwakaftorem i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Należy dokładnie zbadać możliwe przyczyny, a pacjentów bardzo dokładnie obserwować pod kątem objawów progresji klinicznej. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym środki podawane doustnie, w postaci wstrzyknięć, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem Orkambi, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Orkambi z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności, stosując lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2. i 5.2).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftorem w monoterapii. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia związanego ze stosowaniem iwakaftoru (patrz punkt 5.3). U dzieci i młodzieży, u których rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się przeprowadzanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie przeprowadzono badań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę ekspozycję oraz zalecane dawki, uważa się, że profil interakcji jest taki sam dla wszystkich mocy i postaci farmaceutycznych.

Stosowany w monoterapii lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A, natomiast iwakaftor w monoterapii jest słabym inhibitorem CYP3A. Inne produkty lecznicze potencjalnie mogą wpływać na działania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku ich jednoczesnego stosowania, jak również lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może potencjalnie wpływać na działanie innych produktów leczniczych.

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na działanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, nie wpływało na ekspozycję na lumakaftor, ale zwiększało 4,3-krotnie ekspozycję na iwakaftor. Ze względu na działanie indukcyjne lumakaftoru na CYP3A, w stanie stacjonarnym, ekspozycja netto na iwakaftor w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorem CYP3A nie powinna przekroczyć wartości ekspozycji, gdy iwakaftor podawany jest w monoterapii, w zatwierdzonym dla monoterapii dawkowaniu 150 mg co 12 godzin.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A4. Jeżeli jednak rozpoczyna się stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, dawkę należy dostosować (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania z umiarkowanie silnymi i słabymi inhibitorami CYP3A.

Induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, w minimalnym stopniu wpływało na wartość ekspozycji na lumakaftor, lecz zmniejszało ekspozycję (AUC) na iwakaftor o 57%. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania z umiarkowanie silnymi i słabymi induktorami CYP3A.

Potencjalny wpływ lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na działanie innych produktów leczniczych

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Stosowany w monoterapii iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A. Spodziewanym efektem netto stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem jest silna indukcja CYP3A. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru

w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami CYP3A może zmniejszać ekspozycję na te substraty (patrz punkt 4.4).

Substraty P-gp

Badania *in vitro* wskazywały, że lumakaftor może potencjalnie zarówno hamować, jak i indukować P-gp. Ponadto badanie kliniczne z zastosowaniem iwakaftoru w monoterapii wykazało, że iwakaftor jest słabym inhibitorem P-gp. Dlatego jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami P-gp (np. digoksyną) może wpływać na ekspozycję na te substraty.

Substraty CYP2B6 i CYP2C

Nie przeprowadzono badań *in vivo* interakcji z substratami CYP2B6 oraz CYP2C. Badania *in vitro* wskazują, że lumakaftor może potencjalnie indukować CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, oraz CYP2C19, chociaż *in vitro* obserwowano również hamowanie CYP2C8 i CYP2C9. Ponadto badania *in vitro* wskazują, że iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na substraty CYP2C8 i CYP2C9 (zwiększenie lub zmniejszenie), zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2C19 oraz istotnie zmniejszać ekspozycję na substraty CYP2B6.

Potencjalne interakcje lumakaftoru stosowanego w skojarzeniu z iwakaftorem z transporterami

Badania *in vitro* wykazały, że lumakaftor jest substratem białka oporności raka piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Jednoczesne podawanie produktu Orkambi z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami BCRP może zwiększać stężenie lumakaftoru w osoczu.

Lumakaftor jest inhibitorem nośnika anionów organicznych (ang. *organic anion transporter*, OAT) 1 oraz 3. Lumakaftor i iwakaftor są inhibitorami BCRP. Jednoczesne podawanie produktu Orkambi z produktami leczniczymi będącymi substratami OAT1/3 oraz BCRP może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w osoczu. Lumakaftor i iwakaftor nie są inhibitorami OATP1B1, OATP1B3 ani nośników kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) 1 oraz 2. Iwakaftor nie jest inhibitorem OAT1 ani OAT3.

Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje

W Tabeli 3 zamieszczono informacje dotyczące potwierdzonego lub spodziewanego wpływu lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na inne produkty lecznicze, lub wpływu innych produktów leczniczych na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. Informacje przedstawione w Tabeli 3 pochodzą głównie z badań *in vitro*. Podstawą do określenia zaleceń zawartych w Tabeli 3 w kolumnie „Uwagi kliniczne” były badania interakcji, znaczenie w praktyce klinicznej lub spodziewane interakcje wynikające z mechanizmów eliminacji. Jako pierwsze wymieniono interakcje o największym znaczeniu w praktyce klinicznej.

Tabela 3: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Jednocześnie stosowane produkty lecznicze o największym znaczeniu w praktyce klinicznej		
Leki przeciwalergiczne: montelukast	↔ LUM, IWA	
	↓ montelukast Ze względu na indukcję CYP3A/2C8/2C9 przez LUM	Nie zaleca się dostosowywania dawki montelukastu. W uzasadnionych przypadkach w czasie jednoczesnego podawania z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem należy odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na montelukast, co może zmniejszać jego skuteczność.
feksofenadyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ feksofenadyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki feksofenadyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na feksofenadynę.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Antybiotyki: klarytromycyna, telitromycyna	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez klarytromycynę, telitromycynę	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, jeżeli podawanie klarytromycyny lub telitromycyny rozpoczyna się u pacjentów aktualnie przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.
	↓ klarytromycyna, telitromycyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Rozpoczynając stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów aktualnie przyjmujących klarytromycynę lub telitromycynę, dawkę lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w pierwszym tygodniu leczenia należy zmniejszyć do jednej saşetki co drugi dzień. Należy rozważyć leczenie alternatywne dla wymienionych antybiotyków, takie jak azytromycyna. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na klarytromycynę i telitromycynę, co może zmniejszać ich skuteczność.
erytromycyna	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez erytromycynę ↓ erytromycyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku jednoczesnego podawania z erytromycyną. Należy rozważyć leczenie alternatywne dla erytromycyny, takie jak azytromycyna. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na erytromycynę, co może zmniejszać jej skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki przeciwdrgawkowe: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez wymienione leki przeciwdrgawkowe	
	↓ karbamazepina, fenobarbital, fenytoina Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami przeciwdrgawkowymi. Ekspozycja na iwakaftor i leki przeciwdrgawkowe może ulec istotnemu zmniejszeniu, co może zmniejszyć skuteczność obydwu substancji czynnych.
Leki przeciwgrzybicze: itakonazol*, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol	↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez wymienione leki przeciwgrzybicze	Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, jeżeli podawanie wymienionych leków przeciwgrzybiczych rozpoczyna się u pacjentów aktualnie przyjmujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem.
	↓ itakonazol, ketokonazol, worykonazol Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Rozpoczynając stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów aktualnie przyjmujących wymienione leki przeciwgrzybicze, dawkę lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w pierwszym tygodniu leczenia należy zmniejszyć do jednej saşetki co drugi dzień.
	↓ pozakonazol Ze względu na indukcję UGT przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami przeciwgrzybiczymi. Jeżeli stosowanie wymienionych leków jest konieczne, pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować w celu wykrycia możliwych zakażeń grzybiczych występujących mimo leczenia przeciwgrzybiczego. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione leki przeciwgrzybicze, co może zmniejszać ich skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
flukonazol	<p>↔ LUM ↑ IWA Ze względu na hamowanie CYP3A przez flukonazol</p> <p>↓ flukonazol Ze względu na indukcję przez LUM; flukonazol jest usuwany głównie przez nerki w postaci niezmienionej, obserwowano jednak niewielkie zmniejszenie ekspozycji na flukonazol podczas stosowania silnych induktorów.</p>	<p>Nie zaleca się dostosowywania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w przypadku jednoczesnego podawania z flukonazolem.</p> <p>Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki flukonazolu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na flukonazol, co może zmniejszać jego skuteczność.</p>
Leki przeciwzapalne: ibuprofen	<p>↔ LUM, IWA</p> <p>↓ ibuprofen Ze względu na indukcję CYP3A/2C8/2C9 przez LUM</p>	<p>Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki ibuprofenu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na ibuprofen, co może zmniejszać jego skuteczność.</p>

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Antybiotyki przeciwprątkowe: ryfabutyna, ryfampicyna*, ryfapentyna	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez antybiotyki przeciwprątkowe ↓ ryfabutyna Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM ↔ ryfampicyna, ryfapentyna	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi antybiotykami przeciwprątkowymi. Ekspozycja na iwakaftor może ulec zmniejszeniu, co może zmniejszać skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki ryfabutyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na ryfabutyne, co może zmniejszać jej skuteczność.
Benzodiazepiny: midazolam, triazolam	↔ LUM, IWA ↓ midazolam, triazolam Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi benzodiazepinami. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem będzie zmniejszał ekspozycję na midazolam i triazolam, co zmniejszy ich skuteczność.
Hormonalne środki antykoncepcyjne: etynyloestradiol, noretyndron i inne progestageny	↓ etynyloestradiol, noretyndron i inne progestageny Ze względu na indukcję CYP3A/UGT przez LUM	W przypadku jednoczesnego stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, w tym środków podawanych doustnie, w postaci wstrzyknięć, przez skórę i w postaci implantów, nie należy traktować ich jako skutecznej metody antykoncepcji. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne, co może zmniejszać ich skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus (stosowane po przeszczepie narządu)	↔ LUM, IWA ↓ cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z wymienionymi lekami immunosupresyjnymi. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem będzie zmniejszał ekspozycję na wymienione leki immunosupresyjne, co może zmniejszać ich skuteczność. Nie przeprowadzono badań stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów po przeszczepie narządu.
Inhibitory pompy protonowej: esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	↔ LUM, IWA ↓ esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol Ze względu na indukcję CYP3A/2C19 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych inhibitorów pompy protonowej. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione inhibitory pompy protonowej, co może zmniejszać ich skuteczność.
Leki ziołowe: Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IWA Ze względu na indukcję CYP3A przez ziele dziurawca zwyczajnego	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z ziołem dziurawca zwyczajnego. Ekspozycja na iwakaftor może ulec zmniejszeniu, co może zmniejszać skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.
Inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze mające znaczenie w praktyce klinicznej		
Leki przeciwaritmiczne: digoksyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ digoksyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Stężenie digoksyny w surowicy należy kontrolować, a dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do osiągnięcia pożądanego działania klinicznego. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na digoksynę.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Leki przeciwzakrzepowe: dabigatran	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ dabigatran Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	W przypadku jednoczesnego podawania z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem uzasadnione jest prowadzenie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego pacjenta. Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki dabigatranu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na dabigatran.
warfaryna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ warfaryna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie CYP2C9 przez LUM	Należy kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na warfarynę.
Leki przeciwdepresyjne: cytalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IWA ↓ cytalopram, escitalopram, sertralina Ze względu na indukcję CYP3A/2C19 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych leków przeciwdepresyjnych. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na wymienione leki przeciwdepresyjne, co może zmniejszać ich skuteczność.
bupropion	↔ LUM, IWA ↓ bupropion Ze względu na indukcję CYP2B6 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki bupropionu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na bupropion, co może zmniejszać jego skuteczność.

Klasa jednocześnie stosowanego produktu leczniczego: Nazwa substancji czynnej		
	Działanie	Uwagi kliniczne
Kortykosteroidy, o działaniu ogólnoustrojowym: metyloprednizolon, prednizon	↔ LUM, IWA ↓ metyloprednizolon, prednizon Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na metyloprednizolon i prednizon, co może zmniejszać ich skuteczność.
Antagoniści receptora H2: ranitydyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ ranitydyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki ranitydyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na ranitydynę.
Doustne leki przeciwcukrzycowe: repaglinid	↔ LUM, IWA ↓ repaglinid Ze względu na indukcję CYP3A/2C8 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki repaglinidu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na repaglinid, co może zmniejszać jego skuteczność.

Uwagi: ↑ = wzrost stężenia, ↓ = zmniejszenie stężenia, ↔ = brak zmian; LUM = lumakaftor; IWA = iwakaftor.

* Na podstawie badań klinicznych interakcji. Wszystkie inne prezentowane interakcje są interakcjami przewidywanymi

Falszywie dodatnie wyniki badań moczu na obecność THC

U pacjentów otrzymujących produkt Orkambi odnotowywano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (ang. *tetrahydrocannabinol*, THC). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnej metody do potwierdzenia wyników.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach lumakaftoru i iwakaftoru nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na

rozwój płodu i reprodukcję, natomiast działanie obserwowano jedynie przy zastosowaniu dawek iwakaftoru szkodliwych dla matki (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności pożądane jest, aby unikać stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lumakaftor i (lub) iwakaftor i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie zarówno lumakaftoru, jak i iwakaftoru do mleka karmiących samic szczurów. W związku z tym nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lumakaftoru i (lub) iwakaftoru na płodność u ludzi. Lumakaftor nie wpływał na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów. Iwakaftor upośledzał płodność i wpływał na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iwakaftor, który jest jedną z substancji czynnych produktu Orkambi, wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Iwakaftor może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8).

Pacjentom, u których w trakcie przyjmowania produktu Orkambi wystąpią zawroty głowy, należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu, aż objawy ustąpią.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według danych zebranych z badań klinicznych III fazy do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie placebo), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie placebo) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie placebo).

Ciężkie działania niepożądane obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie 24-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy III (badania 1 i 2) z udziałem pacjentów w wieku 12 lat i starszych oraz w trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania z udziałem pacjentów w wieku 6–11 lat (badanie 7), z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia wyłącznie iwakaftorem również wymieniono w Tabeli 4. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftor w monoterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	Zapalenie jamy nosowej i gardła*
	często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	Ból głowy, zawroty głowy*
	niezbyt często	Encefalopatia wątrobowa†
Zaburzenia ucha i błędnika	często	Ból ucha*, uczucie dyskomfortu w uchu*, szумы w uszach*, przekrwienie błony bębenkowej*, zaburzenia czynności układu przedsionkowego*
	niezbyt często	Niedrożność przewodu słuchowego*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	Niedrożność nosa, duszność, mokry kaszel, wzmożone wydzielanie płwociny
	często	Nieprawidłowe oddychanie, ból jamy ustnej i gardła, niedrożność zatok*, wyciek wodnisty z nosa, zaczerwienienie gardła*, skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Ból brzucha*, ból w nadbrzuszu, biegunka, nudności
	często	Wzdęcia, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	Podwyższona aktywność aminotransferaz wątrobowych
	niezbyt często	Cholestatyczne zapalenie wątroby‡
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	Nieregularne krwawienia miesięczne, bóle menstruacyjne, krwotok maciczny, guzy piersi*
	niezbyt często	Obfite krwawienie miesięczne, brak miesiączki, krwawienia miesięczne występujące częściej niż fizjologicznie, zapalenie piersi*, ginekomastia*, zaburzenia brodawek sutkowych*, ból brodawki sutkowej*, rzadko występujące krwawienia miesięczne
Badania diagnostyczne	bardzo często	Bakterie w płwocinie*
	często	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi
	niezbyt często	Podwyższone ciśnienie tętnicze

*Działania niepożądane oraz częstości obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii.

† 1 pacjent z 738

‡ 2 pacjentów z 738

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące od 1029 pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*, otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem dodatkowo przez okres do 96 tygodni w ramach długoterminowego uzupełniającego badania bezpieczeństwa i skuteczności leku (badanie 3) były podobne jak w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła 0,8%, 2,0%, i 5,2% oraz 0,5%, 1,9%, i 5,1% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z aktywnością aminotransferaz wynosiła 5,1% i 4,6% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem i u pacjentów otrzymujących placebo. U siedmiu pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby, którym towarzyszył wzrost aktywności aminotransferaz, z czego w 3 przypadkach obserwowano jednoczesny wzrost całkowitego stężenia bilirubiny. Po przerwaniu stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem parametry czynnościowe wątroby u wszystkich pacjentów powróciły do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub uległy znaczącej poprawie (patrz punkt 4.4).

Spośród 7 pacjentów z marskością wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia i (lub) nadciśnieniem wrotnym, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań fazy III kontrolowanych placebo, pogorszenie czynności wątroby, któremu towarzyszyły: wzrost aktywności AlAT, AspAT, wzrost stężenia bilirubiny oraz encefalopatia wątrobowa, obserwowano u jednego pacjenta. Zdarzenie to wystąpiło w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania leku i ustąpiło po przerwaniu podawania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z CF z istniejącą wcześniej marskością wątroby wraz z nadciśnieniem wrotnym otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki dekompensacji czynności wątroby, w tym niewydolności wątroby prowadzącej do zgonu (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, skurczu oskrzeli i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 26,3% w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do 17,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania tych działań niepożądanych była większa u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV₁. W przybliżeniu 3/4 tych zdarzeń rozpoczynało się w trakcie pierwszego tygodnia leczenia i u większości pacjentów objawy ustąpiły bez konieczności przerywania stosowania leku. W większości były to działania niepożądane łagodne lub umiarkowane, nieciężkie i nie spowodowały przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy IIIb (badanie 5) w grupie 46 pacjentów w wieku 12 lat i starszych z zaawansowaną chorobą płuc (ppFEV₁ < 40) (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 29,1 [zakres od 18,3 do 42,0]), częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego wynosiła 65,2%. W podgrupie 28 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (2 tabletki co 12 godzin), częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 71,4%, natomiast u 18 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od zmniejszonej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (1 tabletka co 12 godzin w okresie do 2 tygodni, następnie zwiększenie do pełnej dawki), częstość występowania działań niepożądanych wynosiła 55,6%. Spośród pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od pełnej dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie działanie niepożądane ze strony układu oddechowego, u trzech pacjentów dawka została później zmniejszona, a u trzech pacjentów przerwano leczenie. U pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie od połowy dawki, nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych ze strony układu oddechowego, nie zmniejszono dawki ani nie przerwano leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie badań 1 i 2 częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące

częściej niż fizjologicznie) wynosiła 9,9% w grupie pacjentek otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,7% u kobiet otrzymujących placebo. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (25,0%) w porównaniu do pacjentek niestosujących antykoncepcji hormonalnej (3,5%) (patrz punkt 4.5). Działania te w większości były łagodne lub umiarkowane i nieciężkie. U pacjentek otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem, 2/3 tych zdarzeń ustąpiły, a mediana czasu ich trwania wynosiła 10 dni.

Podwyższone ciśnienie tętnicze

W trakcie badań 1 i 2 działania niepożądane związane z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (np. nadciśnienie tętnicze, podwyższone ciśnienie tętnicze) były obserwowane u 0,9% (7/738) pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem. Takich działań niepożądanych nie odnotowano w grupie placebo.

U pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe) maksymalny wzrost ciśnienia tętniczego w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 3,1 mmHg oraz 1,8 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. U pacjentów otrzymujących placebo (średnie wartości ciśnienia na początku badania: 114 mmHg ciśnienie skurczowe oraz 69 mmHg ciśnienie rozkurczowe) maksymalny wzrost ciśnienia tętniczego w porównaniu do wartości na początku badania wynosił 0,9 mmHg oraz 0,9 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Odsetek pacjentów, u których co najmniej podczas dwóch pomiarów stwierdzono wartość ciśnienia skurczowego >140 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >90 mmHg, wynosił odpowiednio 3,4% oraz 1,5% w grupie leczonej iwakaftorem w skojarzeniu z lumakaftorem, w porównaniu do 1,6% oraz 0,5% w grupie placebo (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano u 60 pacjentów z CF w wieku od 2 do 5 lat (badanie 8), 161 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badania 6 i 7) oraz u 194 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, z homozygotyczną mutacją *F508del*, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań klinicznych. Pacjenci w wieku od 12 do 17 lat wzięli udział w badaniach 1 i 2.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży na ogół pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego z udziałem 57 pacjentów w wieku 2 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* były zasadniczo zgodne z wynikami trwającego 24 tygodnie badania poprzedzającego prowadzonego u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat (badanie 8) oraz danymi o bezpieczeństwie dotyczącymi pacjentów w wieku od 6 do 11 lat.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa stosowania pochodzące z trwającego 96 tygodni uzupełniającego badania przedłużonego z udziałem 239 pacjentów w wieku 6 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* (badanie 9) były zasadniczo zgodne z wynikami trwających 24 tygodnie badań poprzedzających prowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badania 6 i 7).

Opis wybranych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 11 lat

Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III z udziałem 58 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badanie 6) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8, >5, i >3 × GGN wynosiła 5,3%, 8,8%, i 19,3%. U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny > 2 × GGN. Poza jednym pacjentem, u którego trwale przerwano stosowanie leku, u wszystkich pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz dawkowanie

lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem kontynuowano lub z powodzeniem wznowiono po przerwaniu.

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III z udziałem 204 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (badanie 7) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła 1,0%, 4,9%, i 12,6% u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 2,0%, 3,0% i 7,9% u pacjentów otrzymujących placebo. U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$. U dwóch pacjentów z grupy otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz u dwóch pacjentów z grupy otrzymującej placebo trwale przerwano leczenie z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz.

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III z udziałem 60 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat (badanie 8) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 , i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła 8,3% (5/60), 11,7% (7/60), i 15,0% (9/60). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitego stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$. U trzech pacjentów trwale przerwano leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem z powodu podwyższonej aktywności aminotransferaz.

Działania niepożądane ze strony układu oddechowego

W trakcie 24-tygodniowego, otwartego badania klinicznego fazy III (badanie 6) z udziałem 58 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 91,4) częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego wynosiła 6,9% (4/58).

W trakcie 24-tygodniowego, kontrolowanego placebo badania klinicznego fazy III (badanie 7) z udziałem pacjentów w wieku 6 do 11 lat (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 89,8) częstość występowania objawów ze strony układu oddechowego wynosiła 18,4% u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 12,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Podczas serii badań spirometrycznych wykonywanych na początku leczenia zaobserwowano spadek wartości ppFEV₁ po podaniu dawki. Bezwzględna zmiana wartości po upływie od 4 do 6 godzin po podaniu leku w stosunku do stanu przed podaniem wynosiła -7,7 w dniu 1. i -1,3 w dniu 15. u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. W 16. tygodniu wartość ppFEV₁ przestała spadać po podaniu leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Leczenie przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego obejmującego monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Działania niepożądane, które wystąpiły z częstotliwością większą o $\geq 5\%$, po zastosowaniu dawek wyższych niż terapeutyczne, w porównaniu do okresu stosowania dawek terapeutycznych, to ból głowy, uogólniona wysypka oraz zwiększona aktywność aminotransferaz.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu oddechowego; kod ATC: R07AX30

Mechanizm działania

Białko CFTR tworzy kanał chlorkowy i obecne jest na powierzchni komórek nabłonkowych wielu narządów. Mutacja *F508del* wpływa na białko CFTR na wiele sposobów, przede wszystkim zaburzając przetwarzanie białek i transport komórkowy, co prowadzi do zmniejszenia ilości białka CFTR na powierzchni komórki. Białko F508del-CFTR, które w niewielkiej ilości dociera do powierzchni komórki, charakteryzuje się niewielkim prawdopodobieństwem otwarcia kanału (upośledzone bramkowanie kanału). Lumakaftor jest substancją korygującą białko CFTR, która działa bezpośrednio na białko F508del-CFTR, usprawniając przetwarzanie i transport komórkowy białka, dzięki czemu zwiększa się ilość funkcjonalnego białka CFTR na powierzchni komórki. Iwakaftor jest substancją wzmacniającą działanie białka CFTR, która nasila transport jonów chlorkowych poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa otwarcia kanału (lub bramkowania) tworzonego przez białko CFTR na powierzchni komórki. Wynikiem skojarzonego działania lumakaftoru i iwakaftoru jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka F508del-CFTR na powierzchni komórki, czego skutkiem jest zwiększony transport jonów chlorkowych. Dokładne mechanizmy, za pomocą których lumakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, nie zostały poznane.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu klinicznym fazy II kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą oceniano zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w odpowiedzi na podanie lumakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych. W badaniu tym 10 pacjentów (z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR*) ukończyło leczenie obejmujące podawanie lumakaftoru w monoterapii w dawce 400 mg co 12 godzin przez 28 dni, a następnie dodanie do schematu iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godzin przez kolejne 28 dni. Natomiast 25 pacjentów (z homozygotyczną i heterozygotyczną mutacją *F508del*) ukończyło badanie, otrzymując placebo. Różnica pomiędzy monoterapią lumakaftorem w dawce 400 mg co 12 godzin a placebo, oceniana jako średnia wartość zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 28. dnia była statystycznie istotna i wynosiła -8,2 mmol/l (95% CI: -14, -2). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, podawanym co 12 godzin, a grupą placebo, oceniana jako średnia wartość zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 56. dnia była statystycznie istotna i wynosiła -11 mmol/l (95% CI: -18, -4).

W badaniu 7 (patrz punkt „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”) z udziałem pacjentów z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* w wieku 6 do 11 lat różnica między grupami leczenia (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) w stężeniu jonów chlorkowych w pocie dla wartości bezwzględnej zmiany w 24. tygodniu w porównaniu z placebo wynosiła -24,9 mmol/l (nominalna wartość $p < 0,0001$). Różnica między grupami leczenia (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) dla średniej wartości bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w dniu 15. i w tygodniu 4. w porównaniu z placebo wynosiła -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4, -18,2; nominalna wartość $p < 0,0001$).

W badaniu 8 z udziałem pacjentów z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* w wieku od 2 do 5 lat średnia wartość bezwzględnej zmiany w stężeniu jonów chlorkowych w pocie w obrębie grupy leczenia od wartości początkowej do 24. tygodnia wynosiła -31,7 mmol/l (95% CI: -35,7, -27,6). Dodatkowo średnia wartość bezwzględnej zmiany w stężeniu jonów chlorkowych w pocie od 24. tygodnia do 26. tygodnia po dwutygodniowym okresie wymywania leku (w celu oceny

odpowiedzi podczas przerwy w leczeniu) wzrosła o 33,0 mmol/l (95% CI: 28,9, 37,1; nominalna wartość $p < 0,0001$), co oznaczało powrót do wartości początkowych po usunięciu leku z organizmu. W 24. tygodniu u 16% dzieci stężenie jonów chlorkowych w pocie zmniejszyło się do wartości poniżej 60 mmol/l, a u żadnego dziecka wartość ta nie spadła poniżej 30 mmol/l.

Zmiany FEV₁

W badaniu klinicznym fazy II kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą oceniano również zmiany ppFEV₁ w odpowiedzi na podanie lumakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych. Różnica pomiędzy monoterapią lumakaftorem w dawce 400 mg co 12 godzin a placebo, oceniana jako średnia wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁, wynosiła -4,6% (95% CI: -9,6, 0,4) od początku badania do 28. dnia, 4,2% (95% CI: -1,3, 9,7) od początku badania do 56. dnia oraz 7,7% (95% CI: 2,6, 12,8; istotne statystycznie) od 28. do 56. dnia (po dołączeniu iwakaftoru do monoterapii lumakaftorem).

Zmniejszenie częstości akcji serca

W trakcie 24-tygodniowych badań klinicznych fazy III kontrolowanych placebo maksymalne zmniejszenie średniej częstości akcji serca o 6 uderzeń na minutę, w porównaniu do wartości na początku badania, obserwowano w 1. oraz 15. dniu, około 4 do 6 godzin po podaniu. Po 15. dniu nie monitorowano częstości akcji serca po podaniu produktu leczniczego w tych badaniach. Od 4. tygodnia w grupie pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem zmiana średniej częstości akcji serca przed podaniem produktu leczniczego wynosiła od 1 do 2 uderzeń na minutę poniżej wartości na początku badania. Odsetek pacjentów, u których częstość akcji serca podczas leczenia wynosiła <50 uderzeń na minutę, wynosił 11% w grupie pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem, w porównaniu do 4,9% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Elektrofizjologia serca

W szczegółowym badaniu klinicznym QT, w którym oceniano lumakaftor 600 mg raz na dobę + iwakaftor 250 mg co 12 godzin oraz lumakaftor 1000 mg raz na dobę + iwakaftor 450 mg co 12 godzin, nie obserwowano żadnych znaczących zmian w długości odstępu QTc ani w ciśnieniu tętniczym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z CF w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Skuteczność lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z CF, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, z udziałem 1108 klinicznie stabilnych pacjentów z CF, w których 737 pacjentów randomizowano do grup otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem. Pacjentów w obydwóch badaniach klinicznych randomizowano w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lumakaftor w dawce 600 mg raz na dobę oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin, lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin lub placebo. Pacjenci przyjmowali badany lek razem w posiłkiem zawierającym tłuszcze, przez 24 tygodnie, oprócz przepisanej im leczenia CF (np. leki rozszerzające oskrzela, antybiotyki wziewne, dornaza alfa i hipertoniczny roztwór soli). Pacjenci biorący udział w tych badaniach kwalifikowali się do badania przedłużonego z zastosowaniem ślepej próby.

W badaniu 1 oceniano 549 pacjentów z CF, w wieku 12 lat i starszych (średnia wieku 25,1 lat) z ppFEV₁ w chwili włączania do badania pomiędzy 40 a 90 (średnia wartość ppFEV₁ 60,7 na początku badania [zakres od 31,1 do 94,0]). W badaniu 2 oceniano 559 pacjentów w wieku 12 lat i starszych (średnia wieku 25,0 lat) z ppFEV₁ w chwili włączania do badania pomiędzy 40 a 90 (średnia wartość ppFEV₁ na początku badania 60,5 [zakres od 31,3 do 99,8]). Z badania wykluczano pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono zakażenia mikroorganizmami takimi jak *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* lub *Mycobacterium abscessus* lub u których stwierdzono 3 lub więcej nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby (AlAT, AspAT, AP, GGT ≥ 3 razy GGN lub całkowite stężenie bilirubiny ≥ 2 razy GGN).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁, od początku badania do 24. tygodnia. Inne zmienne w ocenie skuteczności to względna zmiana ppFEV₁ w porównaniu do początku badania, bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) w porównaniu do początku badania, bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, odsetek pacjentów, u których względna zmiana ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia wynosiła $\geq 5\%$, oraz liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc (w tym zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii), do 24. tygodnia.

W obydwu badaniach klinicznych stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem powodowało statystycznie istotną poprawę wartości ppFEV₁ (Tabela 5). Średnia poprawa wartości ppFEV₁ następowała szybko (15. dzień) i utrzymywała się przez 24 tygodnie. W 15. dniu różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg/iwakaftor w dawce 250 mg, co 12 godzin, a grupą placebo, oceniana jako średnia wartość bezwzględnej zmiany (95% CI) ppFEV₁, w porównaniu do początku badania, wynosiła 2,51 punktu procentowego w analizie zbiorczej dla badań 1 i 2 ($p < 0,0001$). Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, stopnia ciężkości choroby, płci oraz regionu geograficznego. Do badań klinicznych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem fazy III włączono 81 pacjentów z ppFEV₁ na początku badania < 40 . W tej podgrupie pacjentów różnica pomiędzy grupami leczenia była porównywalna do tej, jaką obserwowano u pacjentów z ppFEV₁ ≥ 40 . W 24. tygodniu różnica pomiędzy grupą otrzymującą lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin, a grupą placebo, dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) ppFEV₁ w porównaniu do początku badania, w analizie zbiorczej dla badań 1 i 2, wynosiła 3,39 punktu procentowego ($p = 0,0382$) w przypadku pacjentów z wartością ppFEV₁ < 40 oraz 2,47 punktu procentowego ($p < 0,0001$) w przypadku pacjentów z wartością ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabela 5: Podsumowanie pierwszorzędownych i najważniejszych drugorzędownych wyników badania 1 i badania 2*.

		Badanie 1		Badanie 2		Analiza zbiorcza (badanie 1 i badanie 2)	
		Placebo (n=184)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=187)	Placebo (n=371)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=369)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ w 24. tygodniu (punkty procentowe)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	2,41 (p=0,0003) [†]	–	2,65 (p=0,0011) [†]	–	2,55 (p<0,0001)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-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)
Względna zmiana wartości ppFEV₁ w 24. tygodniu (%)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	4,15 (p=0,0028) [†]	–	4,69 (p=0,0009) [†]	–	4,4 (p<0,0001)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-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)
Bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) w 24. tygodniu (kg/m²)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	0,13 (p=0,1938)	–	0,36 (p=0,0001) [†]	–	0,24 (p=0,0004)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	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)
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R w 24. tygodniu (punkty)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	1,5 (p=0,3569)	–	2,9 (p=0,0736)	–	2,2 (p=0,0512)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	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)

		Badanie 1		Badanie 2		Analiza zbiorcza (badanie 1 i badanie 2)	
		Placebo (n=184)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=182)	Placebo (n=187)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=187)	Placebo (n=371)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (n=369)
Odsetek pacjentów ze względną zmianą ppFEV ₁ w 24. tygodniu $\geq 5\%$	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Iloraz szans	–	1,43 (p=0,1208)	–	1,90 (p=0,0032)	–	1,66 (p=0,0013)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc do 24. tygodnia	liczba zdarzeń (odsetek/ 48 tyg.)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Iloraz wskaźników	–	0,66 (p=0,0169)	–	0,57 (p=0,0002)	–	0,61 (p<0,0001)

*W każdym badaniu przeprowadzono analizę hierarchiczną w obrębie każdej grupy otrzymującej aktywne leczenie, dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, w odniesieniu do grupy placebo, dla każdego etapu, $p \leq 0,0250$, dla wszystkich poprzednich badań zastosowanie miał ten sam poziom ufności dla stwierdzenia istotności statystycznej.

†Wskazuje istotność statystyczną potwierdzoną analizą hierarchiczną.

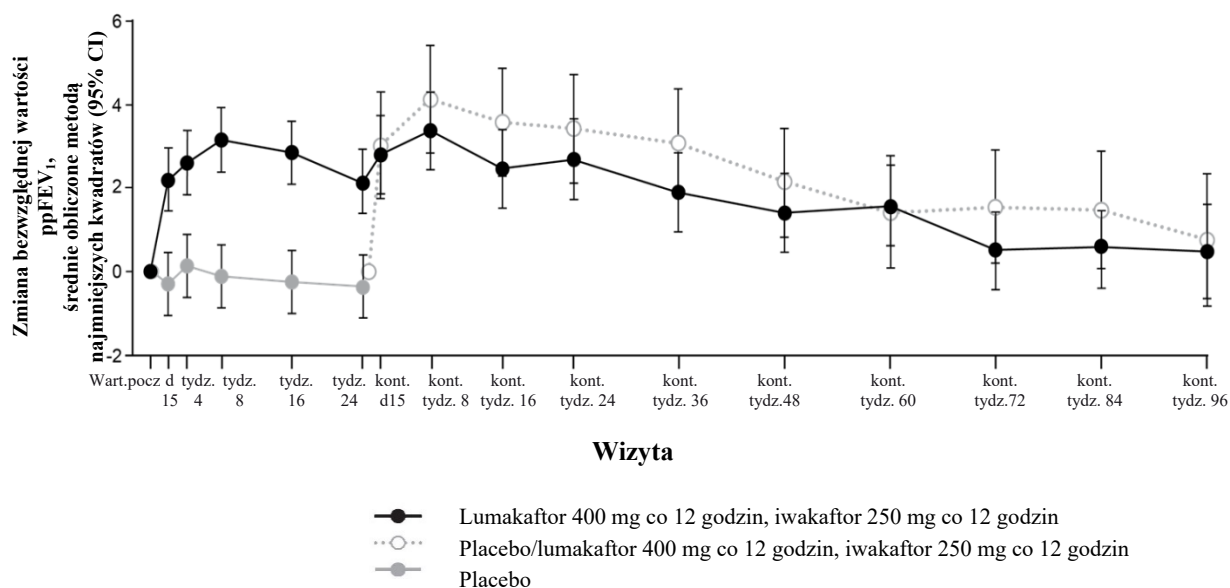
W 24. tygodniu odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony płuc, był istotnie wyższy u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do grupy placebo. W analizie zbiorczej iloraz wskaźników zaostrzeń do 24. tygodnia, u osób otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin; n=369), wynosił 0,61 ($p < 0,0001$), co odpowiada redukcji względnej o 38% w porównaniu do placebo. Częstość zdarzeń, w ujęciu rocznym obejmującym 48 tygodni, wynosiła 0,70 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,14 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem istotnie zmniejszało ryzyko zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 61% w porównaniu do placebo (iloraz wskaźników = 0,39, $p < 0,0001$; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,17 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,45 w grupie placebo) oraz zmniejszało liczbę zaostrzeń wymagających antybiotykoterapii dożylną o 56% (iloraz wskaźników = 0,44, $p < 0,0001$; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,25 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,58 w grupie placebo). Wyniki te nie zostały uznane za statystycznie istotne, co potwierdziła analiza hierarchiczna dla pojedynczych badań.

Badanie uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej

Badanie 3 było wieloośrodkowym uzupełniającym badaniem przedłużonym fazy III, prowadzonym metodą grup równoległych, z udziałem pacjentów z CF, w tym pacjentów w wieku 12 lat i starszych będących uczestnikami badań 1 i 2. To badanie przedłużone zostało zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności podczas długoterminowego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Spośród 1108 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 1 i 2, niezależnie od przydzielonej grupy leczenia, u 1029 (93%) podawano produkt i stosowano leczenie aktywne w badaniu 3 (lumakaftor w dawce 600 mg raz na dobę oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin lub lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin) przez dodatkowy okres do 96 tygodni (tj. całkowity okres wyniósł do 120 tygodni). Pierwszorzędowa analiza skuteczności tego przedłużonego badania objęła dane uzyskane do 72. tygodnia badania 3, natomiast analiza wrażliwości została przeprowadzona na podstawie danych uzyskanych do 96. tygodnia badania 3.

U pacjentów leczonych lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 1 lub 2 efekt leczenia utrzymywał się przez okres dodatkowych 96 tygodni badania 3, przy czym za wartość odniesienia przyjęto wartość początkową. W przypadku pacjentów, u których zmieniono terapię z placebo na substancję czynną, obserwowano zmiany podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy w badaniu 1 lub 2 otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (patrz Tabela 5). Wyniki badania 3 zostały przedstawione na Rycinie 1 oraz w Tabeli 6.

Rycina 1. Bezwzględna zmiana wartości należnej FEV₁ w czasie każdej z wizyt od punktu początkowego†.



† Z badań 1, 2 oraz 3.

Tabela 6: Długoterminowy wpływ stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 3*.

Wartość początkowa i końcowa	Placebo zmienione na lumacaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin (n=176)**		Lumacaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg, co 12 godzin (n=369)†		Wartość p
	Średnia (SD)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Średnia (SD)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	
Wartość początkowa ppFEV₁†	60,2 (14,7)		60,5 (14,1)		
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV₁ od wartości początkowej (punkty procentowe)					
72. tydzień przedłużenia		(n=134)		(n=273)	
		1,5 (0,2; 2,9)	0,0254	0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
96. tydzień przedłużenia		(n=75)		(n=147)	
		0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495	0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Względna zmiana wartości ppFEV₁ od wartości początkowej (%)					
72. tydzień przedłużenia		(n=134)		(n=273)	
		2,6 (0,2; 5,0)	0,0332	1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
96. tydzień przedłużenia		(n=75)		(n=147)	
		1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415	1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Wartość początkowa i końcowa	Placebo zmienione na lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin (n=176)**			Lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg, co 12 godzin (n=369)†		
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)		Wartość p	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)		Wartość p
	Średnia (SD)			Średnia (SD)		
Wartość początkowa BMI (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Bezwzględna zmiana wartości BMI od wartości początkowej (kg/m²)						
72. tydzień przedłużenia	(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001	
96. tydzień przedłużenia	(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001	
Wartość początkowa punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)						
72. tydzień przedłużenia	(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001	
96. tydzień przedłużenia	(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018	
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc (zdarzeń)** † ***						
Liczba zdarzeń na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)	0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)		
Liczba zdarzeń wymagających hospitalizacji na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)	0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)		
Liczba zdarzeń wymagających podania dożylnego antybiotyku na pacjentorok (95% CI) (odsetek/48 tygodni)	0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)		

* W sumie 82% pacjentów (421 z 516 zakwalifikowanych) ukończyło 72. tydzień tego badania; 42% pacjentów ukończyło 96. tydzień. Większość pacjentów przerwała udział w badaniu ze względów innych niż bezpieczeństwo.

** W przypadku pacjentów kontynuujących leczenie z badań 1 i 2 (zmiana z placebo na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) całkowita ekspozycja wyniosła do 96 tygodni. Podawanie lumakaftoru w dawce 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.

*** Odsetek przypadków na pacjentorok został przeliczony na rok na podstawie danych z 48 tygodni

† W przypadku pacjentów kontynuujących leczenie z badań 1 i 2 (pozostający w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem) całkowita ekspozycja wyniosła do 120 tygodni. Podawanie lumakaftoru w dawce 400 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg, co 12 godzin, jest zgodne z zalecanym dawkowaniem.

‡ Wartością początkową była wartość początkowa w badaniu 3 dla grupy zmieniającej leczenie z placebo na lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin. Za wartość początkową dla grupy otrzymującej lumakaftor 400 mg co 12 godzin w skojarzeniu z iwakaftorem 250 mg co 12 godzin, przyjęto wartość początkową dla badań 1 i 2.

Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z CF z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR
Badanie 4 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy II, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 125 pacjentów z CF w wieku 18 lat i starszych, z wartością ppFEV₁ od 40 do 90 włącznie, z mutacją F508del na jednym allelu, oraz z mutacją na drugim allelu, która może prowadzić do braku wytwarzania białka CFTR, lub która *in vitro* prowadzi do braku odpowiedzi na podawanie iwakaftoru.

Pacjenci otrzymywali albo lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (n=62) albo placebo (n=63), oprócz przepisanej im leczenia CF. Pierwszorzędownym punktem końcowym była poprawa czynności płuc, mierzona jako średnia wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁ od początku badania do 56. dnia. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem nie prowadziło do znacznej poprawy ppFEV₁ z uwzględnieniem placebo u pacjentów z CF z heterozygotyczną mutacją F508del genu CFTR (różnica pomiędzy grupami leczenia 0,60 [p=0,5978]) i do braku jakiegokolwiek znaczącej poprawy wskaźnika masy ciała (BMI) lub masy ciała (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne z udziałem pacjentów z CF w wieku od 6 do 11 lat, z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

Badanie 7 było trwającym 24 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym fazy III z udziałem 204 pacjentów z CF w wieku od 6 do 11 lat (średnia wieku 8,8 roku). W badaniu 7 oceniano pacjentów ze wskaźnikiem klirensu płuc (LCI_{2,5}) $\geq 7,5$ podczas początkowej wizyty przesiewowej (średni wskaźnik LCI_{2,5} 10,28 na początku badania [zakres: 6,55 do 16,38]) i ppFEV₁ ≥ 70 podczas wizyty przesiewowej (średnia wartość ppFEV₁ 89,8 na początku badania [zakres: 48,6 do 119,6]). Oprócz zaleconego leczenia CF pacjenci otrzymywali lumakaftor w dawce 200 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin (n=103) lub placebo (n=101). Z badania wykluczano pacjentów, u których stwierdzano 2 lub więcej nieprawidłowych wyników testów czynnościowych wątroby (AlAT, AspAT, AP, GGT ≥ 3 razy GGN) lub AlAT bądź AspAT $> 5 \times$ GGN, lub całkowite stężenie bilirubiny > 2 razy GGN.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była wartość bezwzględnej zmiany LCI_{2,5} od początku badania do 24. tygodnia. Główne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do dnia 15. oraz w 4. i 24. tygodniu (patrz Działanie farmakodynamiczne), bezwzględną zmianę wskaźnika BMI od początku badania do 24. tygodnia, bezwzględną zmianę punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R od początku badania do 24. tygodnia. Wyniki te przedstawiono w Tabeli 7 poniżej:

Tabela 7: Zestawienie pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu 7.

		Placebo (n=101)	200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru co 12 godz. (n=103)
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Bezwzględna zmiana wskaźnika klirensu płuc (LCI_{2,5}) od początku badania do 24. tygodnia	Różnica między grupami leczenia	—	-1,09 (p<0,0001)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	0,08 (p=0,5390)	-1,01 (p<0,0001)

		Placebo (n=101)	200 mg lumakaftoru + 250 mg iwakaftoru co 12 godz. (n=103)
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Główne drugorzędowe punkty końcowe*			
Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI w 24. tygodniu (kg/m²)	Różnica między grupami leczenia	–	0,11 (p=0,2522)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	0,27 (p=0,0002)	0,38 (p<0,0001)
Bezwzględna zmiana oceny punktowej wg CFQ-R do 24. tygodnia	Różnica między grupami leczenia	–	2,5 (p=0,0628)
	Zmiana wewnątrzgrupowa	3,0 (p=0,0035)	5,5 (p<0,0001)

* Badanie obejmowało główne drugorzędowe punkty końcowe i inne drugorzędowe punkty końcowe.

Oceniano także procent wartości należytnej FEV₁ (ppFEV₁) jako klinicznie istotny inny drugorzędowy punkt końcowy. U pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem różnica między grupami leczenia dla średniej wartości zmiany bezwzględnej ppFEV₁ od początku badania do 24. tygodnia wynosiła 2,4 (p=0,0182).

Pacjenci z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat uczestniczący w badaniach 6 i 7 zostali włączeni do wieloośrodkowego uzupełniającego badania przedłużonego fazy III (badanie 9). To badanie przedłużone zostało zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności podczas długoterminowego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Spośród 262 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 6 lub 7, niezależnie od przydzielonej grupy leczenia, u 239 (91%) podawano produkt i stosowano leczenie aktywne w badaniu przedłużonym (pacjenci w wieku od 6 do <12 lat otrzymywali lumakaftor w dawce 200 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin; pacjenci w wieku ≥12 otrzymywali lumakaftor w dawce 400 mg co 12 godzin oraz iwakaftor w dawce 250 mg co 12 godzin) przez dodatkowy okres do 96 tygodni (tj. całkowity okres wyniósł do 120 tygodni) (patrz punkt 4.8). Drugorzędowe wyniki oceny skuteczności oraz częstość zdarzeń zaostżenia objawów ze strony płuc na pacjentorok przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Długotrwały wpływ stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 9.

	Zmiana placebo na lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem – lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (L/I-L/I) (n = 143)*
	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)
Wartość początkowa i końcowa	Średnia (SD) n = 101	Średnia (SD) n = 128
Wartość początkowa wskaźnika LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Bezwzględna zmiana wskaźnika LCI_{2,5} od początku badania		
96. tydzień przedłużenia	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Wartość początkowa BMI (kg/m²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Bezwzględna zmiana wartości BMI od wartości początkowej (kg/m²)		
96. tydzień przedłużenia	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Wartość początkowa punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R‡ (punkty)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)		
96. tydzień przedłużenia	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc (zdarzeń) (FAS i ROS w badaniu 7)†		
Liczba zdarzeń na pacjentorok (95% CI)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Uczestnicy otrzymujący placebo w badaniu 7 (n = 96), u których w badaniu przedłużonym rozpoczęto aktywne leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem (P-L/I). Uczestnicy otrzymujący lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w dowolnym z badań poprzedzających [badanie 6 (n = 49) lub badanie 7 (n = 94)], którzy w dalszym ciągu otrzymywali aktywne leczenie lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu przedłużonym (L/I-L/I).

‡ Początkiem badania dla obu grup (P-L/I i L/I-L/I) był początek badania 6 i 7 (badania poprzedzającego), a odpowiednia wartość n odnosi się do populacji objętej analizą w badaniu poprzedzającym.

** Badanie cząstkowe dotyczące oceny wskaźnika LCI obejmowało 117 uczestników z grupy L/I-L/I i 96 uczestników z grupy P-L/I.

† FAS = pełna populacja objęta analizą (ang. *full analysis set*) (n = 103) obejmuje uczestników, którzy otrzymywali L/I w badaniu 7 i badaniu 9, ocenianych w łącznym okresie badania z zastosowaniem L/I; ROS = populacja zmiany leczenia (ang. *rollover set*) (n = 96) obejmuje uczestników, którzy otrzymywali placebo w badaniu 7 i L/I w badaniu 9, ocenianych w okresie obecnego badania 9.

Badanie 8: Badanie bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z CF z homozygotyczną mutacją F508del genu CFTR

W badaniu 8 oceniano 60 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat na etapie badania przesiewowego (średni wiek w okresie początkowym 3,7 roku). Zgodnie z masą ciała podczas badań przesiewowych pacjenci otrzymywali granulat zmieszany z pokarmem co 12 godzin; pacjenci o masie ciała poniżej 14 kg (n = 19) otrzymywali granulat w dawce: lumakaftor 100 mg i iwakaftor 125 mg, a pacjenci o masie ciała 14 kg lub większej (n = 41), otrzymywali granulat w dawce: lumakaftor 150 mg i iwakaftor 188 mg, przez 24 tygodnie, dodatkowo do przepisanych terapii CF. W celu oceny skutków przerwania leczenia pacjenci odbywali wizytę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa po 2-tygodniowym okresie wymywania leku.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały bezwzględną zmianę w stosunku do wartości początkowych w stężeniu jonów chlorkowych w pocie w 24. tygodniu oraz bezwzględną zmianę w stężeniu jonów chlorkowych w pocie od 24. tygodnia do 26. tygodnia (patrz Działanie farmakodynamiczne), jak również punkty końcowe wymienione w Tabeli 9. Znaczenie kliniczne wartości tych zmian u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z mukowiscydozą nie zostało jednoznacznie określone podczas długotrwałego leczenia.

Tabela 9: Zestawienie drugorzędowych punktów końcowych w badaniu 9.

Drugorzędowe punkty końcowe*	Lumakaftor/iwakaftor
Bezwzględna zmiana wskaźnika BMI od wartości początkowej	n = 57 0,27 95% CI: 0,07, 0,47; p = 0,0091
Bezwzględna zmiana wskaźnika z-score dla stosunku BMI i wieku od wartości początkowej	n = 57 0,29 95% CI: 0,14, 0,45; p = 0,0003
Bezwzględna zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowej	n = 57 1,4 95% CI: 1,2, 1,7; p < 0,0001
Bezwzględna zmiana wskaźnika z-score dla stosunku masy ciała i wieku od wartości początkowej	n = 57 0,26 95% CI: 0,15, 0,38; p < 0,0001
Bezwzględna zmiana wzrostu (cm) od wartości początkowej	n = 57 3,6 95% CI: 3,3, 3,9; p < 0,0001
Bezwzględna zmiana wskaźnika z-score dla stosunku wzrostu i wieku od wartości początkowej	n = 57 0,09 95% CI: 0,02, 0,15; p = 0,0104
Bezwzględna zmiana poziomu elastazy-1 w kale (FE-1) (µg/g)** od wartości początkowej	n = 35 52,6 95% CI: 22,5, 82,7; p = 0,0012
Wskaźnik klirensu płuc LCI _{2,5}	n = 17 -0,58 95% CI: -1,17, 0,02; p = 0,0559

Uwaga: wartości p w tabeli są nominalne.

* Dla wymienionych punktów końcowych bezwzględna zmiana w stosunku do wartości początkowej oznacza średnią bezwzględną zmianę w 24. tygodniu w stosunku do wartości początkowej.

** U wszystkich pacjentów na początku badania występowała niewydolność trzustki. U trzech pacjentów z 48, u których wartości elastazy-1 w kale wynosiły < 100 µg/g w okresie początkowym uzyskano poziom ≥ 200 µg/g w 24. tygodniu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Orkambi w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja (AUC) na lumakaftor jest w przybliżeniu 2-krotnie wyższa u zdrowych, dorosłych ochotników, w porównaniu do ekspozycji u pacjentów z CF. Ekspozycja na iwakaftor jest podobna u zdrowych, dorosłych ochotników i u pacjentów z CF. Po zastosowaniu dawkowania dwa razy na dobę, lumakaftor i iwakaftor osiągały w osoczu u zdrowych osób stężenia w stanie stacjonarnym po około 7 dniach leczenia, ze współczynnikiem akumulacji dla lumakaftoru wynoszącym około 1,9.

Ekspozycja na iwakaftor w stanie stacjonarnym jest niższa, niż w 1. dniu, ze względu na działanie indukcyjne lumakaftoru na CYP3A (patrz punkt 4.5).

Po podaniu doustnym lumakaftoru w dawce 400 mg co 12 godz. oraz iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godz. po posiłku, średnia wartość (\pm SD) AUC_{0-12h} oraz C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 198 (64,8) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 25,0 (7,96) $\mu g/ml$ dla lumakaftoru i odpowiednio 3,66 (2,25) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 0,602 (0,304) $\mu g/ml$ dla iwakaftoru. Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin, po posiłku, średnia wartość (\pm SD) AUC_{0-12h} i C_{max} w stanie stacjonarnym, wynosiła odpowiednio 9,08 (3,20) $\mu g \cdot h/ml$ oraz 1,12 (0,319) $\mu g/ml$.

Wchłanianie

Po wielokrotnym podaniu doustnym lumakaftoru ekspozycja na lumakaftor ogólnie zwiększała się proporcjonalnie do dawki, w zakresie od 50 mg do 1000 mg, co 24 godziny. Ekspozycja na lumakaftor zwiększała się w przybliżeniu 2,0-krotnie, jeżeli podawany był z posiłkiem zawierającym tłuszcze, w porównaniu do podania na czczo. Mediana (zakres) t_{max} lumakaftoru wynosi około 4,0 godzin (2,0; 9,0) przy podaniu po posiłku.

Po wielokrotnym podaniu doustnym iwakaftoru w skojarzeniu z lumakaftorem ekspozycja na iwakaftor ogólnie zwiększała się wraz z dawką, w zakresie od 150 mg do 250 mg, co 12 godzin. U zdrowych ochotników ekspozycja na iwakaftor podawany w skojarzeniu z lumakaftorem zwiększała się w przybliżeniu 3-krotnie, jeżeli podawany był z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Z tego względu lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy podawać razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) t_{max} iwakaftoru wynosi około 4,0 godziny (2,0; 6,0) w przypadku podania po posiłku.

Dystrybucja

Lumakaftor jest w około 99% wiązany przez białka osocza, głównie przez albuminę. Po podaniu doustnym po posiłku 400 mg co 12 godzin u pacjentów z CF typową pozorną objętość dystrybucji dla centralnego i tkankowego kompartmentu (procentowy współczynnik zmienności [CV]) szacowano odpowiednio na 23,5 l (48,7%) i 33,3 l (30,5%).

Iwakaftor jest w około 99% wiązany przez białka osocza, głównie przez α -1-kwaśną glikoproteinę i albuminę. Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 250 mg co 12 godzin w skojarzeniu z lumakaftorem, typową pozorną objętość dystrybucji dla centralnego i tkankowego kompartmentu (CV) szacowano odpowiednio na 95,0 l (53,9%) i 201 l (26,6%).

Z badań *in vitro* wynika, że lumakaftor jest substratem białka oporności raka sutka (BCRP).

Metabolizm

Lumakaftor nie jest intensywnie metabolizowany u ludzi, a większość lumakaftoru wydalana jest w postaci niezmienionej z kałem. Dane pochodzące z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że lumakaftor jest metabolizowany głównie na drodze oksydacji i glukuronidacji.

Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane pochodzące z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest

farmakologicznie czynny. M6 ma mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.

Eliminacja

Po podaniu doustnym większość dawki lumakaftoru (51%) wydalana jest w postaci niezmienionej z kałem. W pomijalnym stopniu lumakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 26 godzin. Typowy pozorny klirens (CL/F) lumakaftoru u pacjentów z CF szacowano na 2,38 l/h (29,4%).

Po podaniu doustnym iwakaftoru w monoterapii większość dawki (87,8%) wydalana jest z kałem, po uprzedniej biotransformacji. W pomijalnym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. U zdrowych osób okres półtrwania iwakaftoru, podawanego w skojarzeniu z lumakaftorem, wynosi około 9 godzin. Typowy pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru podawanego w skojarzeniu z lumakaftorem pacjentom z CF szacowano na 25 l/godz. (40,5%).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu dawek wielokrotnych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przez 10 dni u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów) wartość ekspozycji wzrastała (AUC_{0-12h} o około 50% a C_{max} o około 30%), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Nie przeprowadzono badań wpływu łagodnych zaburzeń czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, 5–6 punktów) na farmakokinetykę lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem, jednak przypuszcza się, że ekspozycja wzrośnie o mniej niż 50%.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4, i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu farmakokinetyki lumakaftoru w monoterapii u ludzi tylko w minimalnym stopniu lumakaftor i jego metabolity wydalone były z moczem (jedynie 8,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu, z czego 0,18% odpowiadało postaci niezmienionej). W badaniu farmakokinetyki iwakaftoru w monoterapii u ludzi tylko w minimalnym stopniu iwakaftor i jego metabolity wydalone były z moczem (jedynie 6,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu). Analiza farmakokinetyki populacyjnej klirensu wobec klirensu kreatyniny nie wskazuje na trend zmian u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Płeć

Wpływ płci pacjenta na farmakokinetykę lumakaftoru oceniano na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej, pochodzących z badań klinicznych lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem. Wyniki wskazują na brak klinicznie istotnych różnic parametrów farmakokinetycznych lumakaftoru czy iwakaftoru pomiędzy mężczyznami i kobietami. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć pacjenta.

Dzieci i młodzież

Jak wynika z analiz farmakokinetyki populacyjnej, ekspozycja jest podobna w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży, co przedstawiono w Tabeli 10 poniżej:

Tabela 10: Średnia (SD) ekspozycja na lumakaftor i iwakaftor według grup wiekowych.

Grupa wiekowa	Dawka	Średnia (SD) ekspozycja na lumakaftor AUC _{ss} (µg/ml·h)	Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor AUC _{ss} (µg/ml·h)
Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg	Saszетка zawierająca 100 mg lumakaftoru/125 mg iwakaftoru co 12 godzin	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacjenci w wieku od 2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg lub większej	Saszетка zawierająca 150 mg lumakaftoru/188 mg iwakaftoru co 12 godzin	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacjenci w wieku od 6 do 11 lat	200 mg lumakaftoru/250 mg iwakaftoru co 12 godzin	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacjenci w wieku od 12 do poniżej 18 lat	400 mg lumakaftoru/250 mg iwakaftoru co 12 godzin	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lumakaftor

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono specjalnych badań oceniających potencjalne działanie fototoksyczne lumakaftoru, jednak analiza dostępnych danych nieklinicznych i klinicznych wskazuje na brak właściwości fototoksycznych.

Iwakaftor

W badaniach po podaniu wielokrotnym działania obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji na tyle przekraczającej maksymalną ekspozycję u człowieka na iwakaftor podawany jako produkt Orkambi (>25-, >45-, i >35-krotnie odpowiednio u myszy, szczurów i psów), że wskazuje to na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Farmakologia bezpieczeństwa

Iwakaftor powodował zależne od stężenia hamowanie przepływu prądu jonowego przez kanał hERG (kanał potasowy przewodzący prąd I_{kr}), z wartością IC₁₅ wynoszącą 5,5 µM, w porównaniu do wartości C_{max} (1,5 µM) dla iwakaftoru osiąganą w trakcie podawania dawek leczniczych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Jednak nie zaobserwowano zależnego od iwakaftoru wydłużenia odstępu QT w badaniu na psach z wykorzystaniem telemetrii po podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg oraz z wykorzystaniem pomiarów EKG w trakcie wielokrotnego podawania dawek do 60 mg/kg/dobę przez okres do 1 roku (wartość C_{max} po 365 dniach = 36,2 do 47,6 µM). Iwakaftor powodował zależne od dawki, ale przemijające podwyższenie parametrów ciśnienia tętniczego u psów, po doustnym podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg mc. (patrz punkt 5.1).

Ciąża i płodność

Iwakaftor nie wykazywał właściwości teratogennych po podaniu doustnym ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy płodu, w dawkach, których efektem była ekspozycja przekraczająca odpowiednio 7-krotnie (ekspozycja na iwakaftor i jego metabolit) oraz 46-krotnie ekspozycję na iwakaftor u człowieka po zastosowaniu dawki leczniczej lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic szczurów iwakaftor powodował zmniejszenie masy płodu, zwiększał częstość występowania zespołu żebra szyjnego,

niedorozwoju żeber, falistości żeber i nieprawidłowości budowy mostka, w tym fuzji. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Iwakaftor wpływał na płodność i na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów (u samic przed ciążą i na początku ciąży), przy dawkowaniu 200 mg/kg/dobę (co odpowiada ekspozycji przekraczającej odpowiednio około 11 i 7 razy ekspozycję po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 150 mg/kg/dobę, w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz ekspozycji w 17. dniu ciąży w ramach pilotowego badania dotyczącego rozwoju płodowo-zarodkowego, przeprowadzonych na tym gatunku). Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic ani na wskaźniki reprodukcyjne przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę (co odpowiada ekspozycji przekraczającej odpowiednio około 8 i 5 razy ekspozycję po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę, w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz ekspozycji w 17. dniu ciąży w ramach badania dotyczącego rozwoju zarodkowo-płodowego, przeprowadzonych na tym gatunku). U ciężarnych samic szczurów i królików obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

Rozwój przed- i pourodzeniowy

Iwakaftor nie powodował wad rozwojowych u potomstwa ciężarnych samic szczurów, którym lek podawano doustnie w dawkach 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży, w trakcie porodu, aż do odstawienia od mleka matki (dając ekspozycję około 4-krotnie wyższą od tej, uzyskanej po podaniu maksymalnej, zalecanej u ludzi dawki iwakaftoru będącego składnikiem produktu leczniczego Orkambi, na podstawie sumarycznej wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów). Podawanie dawek większych niż 100 mg/kg/dobę prowadziło do zmniejszenia wskaźników przeżywalności i laktacji odpowiednio do 92% i 98% wartości kontrolnych, jak również do zmniejszenia masy ciała młodych.

Młode zwierzęta

Przypadki wystąpienia zaćmy obserwowano u młodych szczurów, którym podawano iwakaftor w dawkach 0,32-krotnie przekraczających zalecaną dawkę maksymalną u ludzi w oparciu o ogólnoustrojową ekspozycję na iwakaftor i jego metabolity, w przypadku jednoczesnego stosowania z lumakaftorem jako produkt Orkambi. Przypadki zaćmy nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych w okresie organogenezy płodu, u młodych szczurów narażonych w pewnym stopniu poprzez spożywanie mleka przed odstawieniem od mleka matki ani też w badaniach iwakaftoru dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym. Potencjalne znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Lumakaftor i iwakaftor

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, w których lumakaftor podawano jednocześnie z iwakaftorem, nie wykazały żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka w postaci potencjalnego addytywnego lub synergistycznego działania toksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromelozy octanobursztynian
Powidon (K30)
Sodu laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano, że po wymieszaniu mieszanina jest stabilna przez jedną godzinę.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat Orkambi pakowany jest w saszetki z laminatu foliowego (zorientowany dwuosiowo politereftalan etylenu/polietylen/folia/polietylen [BOPET/PE/folia/PE]).

Opakowanie zawierające 56 saszetek (4 torebki z 14 saszetkami w każdej torebce).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu:**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS)</p> <p>Wnioskodawca przeprowadzi pięcioletnie, długotrwałe badanie obserwacyjne lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z mukowiscydozą, uwzględniając mikrobiologiczne i kliniczne (np. zaostrzenia) punkty końcowe, zgodnie z zatwierdzonym protokołem. Wnioskodawca przedstawi raporty z analiz rocznych od grudnia 2017 do 2020 oraz raport końcowy z badania klinicznego do grudnia 2021 r.</p>	<p>Raport końcowy z badania klinicznego: grudzień 2021 r.</p>
<p>Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES)</p> <p>W oparciu o uzgodniony protokół Wnioskodawca przeprowadzi badanie długoterminowej skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją <i>F508del</i> genu <i>CFTR</i> w wieku od 2 do 5 lat w chwili rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Orkambi z progresją choroby w równoległe obserwowanej, dopasowanej kohorcie dzieci z mukowiscydozą, które nigdy nie otrzymywały produktu leczniczego Orkambi, w dodatku do porównań podłużnych z kohortą historyczną.</p>	<p>Analiza cząstkowa: grudzień 2022 r.</p> <p>Raport końcowy: grudzień 2025 r.</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

112 tabletek powlekanych (4 opakowania po 28 tabletek)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Orkambi 100/125 tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Rano

Wieczorem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – POJEDYNCZE OPAKOWANIE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/003 28 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Orkambi 200/125

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE – OPAKOWANIE ZBIORCZE Z ETYKIETĄ TYPU „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 112 (4 opakowania po 28) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001 112 tabletek powlekanych (4 opakowania po 28 tabletek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Orkambi 200/125

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO****BEZ ETYKIETY TYPU „BLUE BOX”****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych
Część składowa opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001 112 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Rano

Wieczorem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA SASZETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera granulat w dawce 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

granulat

56 saszetek

4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej torebce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

W celu otwarcia podnieść w tym miejscu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Orkambi 100/125 granulat

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TOREBKA NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera granulat w dawce 100 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

granulat

14 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Instrukcja użycia

- Zwykła dawka: **jedna saszetka** granulatu ORKAMBI **co 12 godzin**.
- Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej. Spożyć w całości. Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed zawierającym tłuszcz posiłkiem lub przekąską lub po takim posiłku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Rano

Wieczorem

Przed rozpoczęciem nowej torebki z saszetkami należy wykorzystać wszystkie 7 dawek dobowych.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/006

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Orkambi 100 mg/125 mg granulat
lumacaftorum/ivacaftorum

Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA SASZETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera granulat w dawce 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

granulat

56 saszetek

4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej torebce

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

W celu otwarcia podnieść w tym miejscu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Orkambi 150/188

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TOREBKA NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce
lumacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda saszetka zawiera granulat w dawce 150 mg lumakaftoru i 188 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

granulat

14 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Instrukcja użycia

- Zwykła dawka: **jedna saszetka** granulatu ORKAMBI **co 12 godzin**.
- Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej. Spożyć w całości. Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed zawierającym tłuszcz posiłkiem lub przekąską lub po takim posiłku.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Rano

Wieczorem

Przed rozpoczęciem nowej torebki z saszetkami należy wykorzystać wszystkie 7 dawek dobowych.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/007

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Orkambi 150 mg/188 mg granulat
lumacaftorum/ivacaftorum

Podanie doustne

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane
Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane
lumakaftor (lumacaftorum)/iwakaftor (ivacaftorum)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orkambi
3. Jak przyjmować lek Orkambi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orkambi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje

Lek Orkambi zawiera dwie substancje czynne – lumakaftor i iwakaftor. Lek ten jest stosowany w długotrwałym leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których stwierdzono występowanie specyficznej zmiany (nazywanej mutacją *F508del*) w genie kodującym białko nazywane przez błonowym regulatorem przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), które odgrywa ważną rolę w regulacji przepływu śluzu w płucach. U osób, u których obecna jest ta mutacja, wytwarzane jest nieprawidłowe białko CFTR. Komórki organizmu zawierają dwie kopie genu *CFTR*. Lek Orkambi jest stosowany u pacjentów, u których mutacja *F508del* jest obecna w obydwu kopiach (homozygot).

Lumakaftor i iwakaftor działają wspólnie w celu poprawy działania nieprawidłowego białka CFTR. Lumakaftor zwiększa ilość dostępnego białka CFTR, natomiast iwakaftor sprawia, że nieprawidłowe białko funkcjonuje w sposób bardziej zbliżony do prawidłowego.

Lek Orkambi może przynieść poprawę w oddychaniu, usprawniając czynność płuc. Można również zauważyć, że łatwiej jest przybrać na wadze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orkambi

Kiedy nie przyjmować leku Orkambi

- jeśli pacjent ma uczulenie na lumakaftor, iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orkambi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy stosować leku Orkambi u pacjentów, którzy nie **mają dwóch kopii mutacji F508del** w genie *CFTR*.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Orkambi należy omówić to z lekarzem, jeżeli u pacjenta stwierdzono chorobę **wątroby lub nerek**, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki leku Orkambi przez lekarza.

U niektórych osób otrzymujących lek Orkambi często obserwowano nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z podanych objawów, mogących świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- żółknięcie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu;
- splątanie.

Lekarz powinien zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas przyjmowania leku Orkambi, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia.

W początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi u niektórych pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane związane z oddychaniem, takie jak **plytki oddech, ucisk w klatce piersiowej lub zwężenie dróg oddechowych**, w szczególności u pacjentów z osłabioną czynnością płuc. Jeśli czynność płuc pacjenta jest ograniczona, lekarz może dokładniej obserwować pacjenta w początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi.

U niektórych pacjentów leczonych lekiem Orkambi obserwowano **podwyższenie ciśnienia krwi**. Lekarz może kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia lekiem Orkambi.

U niektórych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących lek Orkambi oraz leczonych tylko iwakafotem (jednym ze składników leku Orkambi), obserwowano przypadki **nieprawidłowości dotyczących soczewki oka** (zaćma), bez wpływu na ostrość wzroku.

Lekarz może wykonać badania oczu przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Orkambi. Lek Orkambi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów po **przeszczepieniu narządu**.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie należy stosować tabletek leku Orkambi u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Inne postacie tego leku (granulat w saszetce) są bardziej odpowiednie dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Orkambi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o stosowaniu któregokolwiek z poniższych leków:

- Antybiotyki (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład: telitromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, erytromycyna.
- Leki przeciwdrgawkowe (stosowane w leczeniu drgawek [napadów padaczkowych]), na przykład: fenobarbital, karbamazepina, fenytoina.

- Benzodiazepiny (stosowane w leczeniu lęku, bezsenności, pobudzenia itp.), na przykład: midazolam, triazolam.
- Leki przeciwgrzybicze (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol.
- Leki immunosupresyjne (stosowane po przeszczepach narządów), na przykład: cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus.
- Leki ziołowe, na przykład: ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*);
- Leki przeciwalergiczne (stosowane w leczeniu alergii i (lub) astmy), na przykład: montelukast, feksofenadyna.
- Leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji), na przykład: cytalopram, escitalopram, sertralina, bupropion.
- Leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu stanów zapalnych), na przykład: ibuprofen.
- Antagoniści receptora H₂ (stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu przez żołądek), na przykład: ranitydyna.
- Glikozydy nasercowe (stosowane w leczeniu łagodnej do umiarkowanej zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca nazywanych migotaniem przedsionków), na przykład: digoksyna.
- Leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celu zapobiegania tworzeniu lub powiększaniu się zakrzepów krwi), na przykład: warfaryna, dabigatran.
- Środki antykoncepcyjne (stosowane w celu zapobiegania ciąży): doustne, wstrzykiwane i implantowane środki antykoncepcyjne, jak również plastry antykoncepcyjne, które mogą zawierać etynyloestradiol, noretynodron i inne progestageny. Powyższe środki antykoncepcyjne nie są podczas jednoczesnego stosowania z lekiem Orkambi uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.
- Kortykosteroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych): metyloprednizolon, prednizon.
- Inhibitory pompy protonowej (stosowane w leczeniu choroby refluksowej oraz wrzodów): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol.
- Doustne leki przeciwcukrzycowe (stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2): repaglinid.

U pacjentów otrzymujących lek Orkambi odnotowywano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC – substancji czynnej zawartej w konopiach). Lekarz może zlecić dodatkowe badanie, aby potwierdzić wyniki.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeśli jest to możliwe, należy

unikać stosowania leku Orkambi w ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, jaki sposób postępowania będzie najlepszy dla pacjentki i jej dziecka.

Nie wiadomo, czy lumakaftor lub iwakaftor przenikają do mleka ludzkiego. Jeżeli pacjentka planuje karmić piersią, przed zastosowaniem leku Orkambi powinna poradzić się lekarza. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Lekarz weźmie pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów przyjmujących iwakaftor, składnik leku Orkambi, **zgłaszano występowanie zawrotów głowy**, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia objawów.

W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zawrotów głowy u dziecka, nie powinno ono jeździć na rowerze ani wykonywać żadnych innych czynności wymagających pełnej koncentracji, do czasu ustąpienia objawów.

Lek Orkambi zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Orkambi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka

Zalecana dawka dla pacjentów w wieku 6 lat i starszych to dwie tabletki rano i dwie tabletki wieczorem (w odstępie 12 godzin). W sumie są to cztery tabletki na dobę, które należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Dostępne są różne moce tabletek Orkambi dla różnych grup wiekowych. Należy sprawdzić, czy pacjent otrzymał właściwą moc (poniżej).

Wiek	Tabletki	Dawka
Od 6 do 11 lat	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletki rano 2 tabletki wieczorem
12 lat i powyżej	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletki rano 2 tabletki wieczorem

Przyjmowanie leku Orkambi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, lekarz może zmniejszyć dawkę leku Orkambi, ponieważ wątroba nie usuwa leku Orkambi tak szybko, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

- **Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:** dawka może zostać zmniejszona do dwóch tabletek rano oraz jednej tabletki wieczorem.
- **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:** dawka może zostać zmniejszona do jednej tabletki rano oraz jednej tabletki wieczorem.

Sposób podawania

Lek Orkambi należy przyjmować doustnie. Tabletki należy połknąć w całości. Nie należy żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek.

Przyjmowanie leku Orkambi wraz z posiłkiem zawierającym tłuszcze jest ważne dla osiągnięcia odpowiedniego poziomu leku w organizmie. Bezpośrednio przed przyjęciem lub natychmiast po przyjęciu leku Orkambi należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze. Posiłki i przekąski zalecane w mukowiscydozie lub jako część normalnej diety zawierają odpowiednią ilość tłuszczu. Posiłki i przekąski, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub jajek, zawierają tłuszcze. Przykłady innych produktów żywnościowych zawierających tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty mleczne z pełnego mleka;
- mięso, ryby tłuste;
- awokado, hummus, produkty sojowe (tofu);
- batony proteinowe i napoje.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orkambi

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę. Jeśli jest to możliwe, należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę. Mogą wystąpić działania niepożądane, w tym działania wymienione w punkcie 4, poniżej.

Pominięcie przyjęcia leku Orkambi

Jeśli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka, upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę należy przyjąć razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. W przeciwnym razie należy poczekać i przyjąć lek o zwyczajowej porze, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie stosowania leku Orkambi

Lek należy przyjmować tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza, nawet gdy pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Orkambi oraz samego iwakافتoru (jedna z substancji czynnych leku Orkambi) wymieniono poniżej. Działania te mogą wystąpić podczas stosowania leku Orkambi.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orkambi obejmują podwyższoną aktywność enzymów we krwi, uszkodzenie wątroby oraz pogorszenie istniejącej wcześniej choroby wątroby. Pogorszenie czynności wątroby może prowadzić do zgonu. Wymienione ciężkie działania niepożądane występują niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- ból lub dyskomfort w górnej części podbrzusza po prawej stronie;
- zażółcenie skóry lub białek oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- dezorientacja;
- ciemne zabarwienie moczu.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- mokry kaszel;
- zatłkany nos;
- płytki oddech;
- ból głowy;

- ból żołądka (brzucha);
- biegunka;
- wzmożone wytwarzanie płwociny;
- nudności;
- przeziębienie*;
- zawroty głowy*;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta*.

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ucisk w klatce piersiowej;
- zwężenie dróg oddechowych;
- zatkane zatoki*;
- zatkany nos lub katar;
- zakażenie górnych dróg oddechowych;
- ból gardła;
- zaczerwienienie gardła*;
- wysypka;
- wiatry;
- wymioty;
- zwiększenie aktywności we krwi jednego z enzymów (kinazy fosfokreatynowej);
- wysoka aktywność enzymów wątrobowych, widoczna w badaniach krwi;
- nieregularne miesiączki lub ból podczas miesiączki;
- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu*;
- dzwonienie w uszach*;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha*;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy)*;
- guzy w piersiach*.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- nieprawidłowe miesiączki, w tym brak miesiączki lub rzadsze występowanie miesiączki lub częstsze występowanie miesiączki lub nasilenie krwawienia podczas miesiączki;
- podwyższenie ciśnienia krwi;
- niedrożność przewodu słuchowego*;
- zapalenie piersi*;
- powiększenie piersi u mężczyzn*;
- zmiany lub ból w obrębie sutka*.

*Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia samym iwakaftorem.

Działania niepożądane u dzieci

Działania niepożądane u dzieci są podobne do tych obserwowanych u dorosłych i młodzieży, chociaż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi obserwowano częściej u młodszych dzieci niż u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Orkambi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku/blistrze po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orkambi

Substancjami czynnymi leku są lumakaftor oraz iwakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lumakaftoru oraz 125 mg iwakaftoru.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lumakaftoru oraz 125 mg iwakaftoru.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane i Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane:

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, hypromelozy octanobursztynian, powidon K30, sodu laurylosiarczan oraz magnezu stearynian (patrz punkt 2 - „Lek Orkambi zawiera sól”).
- Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, karmina (E120), błękit brylantowy FCF (E133) oraz indygokarmin (E132).
- Tusz do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy oraz amonowy wodorotlenek.

Jak wygląda lek Orkambi i co zawiera opakowanie

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane

Orkambi 100 mg/125 mg tabletki powlekane (tabletki) to różowe, owalne tabletki (o wymiarach 14 × 7,6 × 4,9 mm) z wykonanym czarnym tuszem nadrukiem „1V125” na jednej stronie.

Lek Orkambi 100 mg/125 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 112 tabletek powlekanych (4 opakowania po 28 tabletek powlekanych).

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane

Orkambi 200 mg/125 mg tabletki powlekane (tabletki) to różowe, owalne tabletki (o wymiarach 14 × 8,4 × 6,8 mm) z wykonanym czarnym tuszem nadrukiem „2V125” na jednej stronie.

Lek Orkambi 200 mg/125 mg jest dostępny w opakowaniach zawierających 28 tabletek powlekanych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 112 tabletek powlekanych (4 opakowania po 28 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce
Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce
lumakaftor (lumacaftorum)/iwakaftor (ivacaftorum)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku przez dziecko, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem dziecku leku Orkambi
3. Jak przyjmować lek Orkambi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Orkambi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Orkambi i w jakim celu się go stosuje

Lek Orkambi zawiera dwie substancje czynne – lumakaftor i iwakaftor. Lek ten jest stosowany w długotrwałym leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono występowanie specyficznej zmiany (nazywanej mutacją *F508del*) w genie kodującym białko nazywane błonowym regulatorem przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), które odgrywa ważną rolę w regulacji przepływu śluzu w płucach. U osób, u których obecna jest ta mutacja, wytwarzane jest nieprawidłowe białko CFTR. Komórki organizmu zawierają dwie kopie genu *CFTR*. Lek Orkambi jest stosowany u pacjentów, u których mutacja *F508del* jest obecna w obydwu kopiach (homozygotów).

Lumakaftor i iwakaftor działają wspólnie w celu poprawy działania nieprawidłowego białka CFTR. Lumakaftor zwiększa ilość dostępnego białka CFTR, natomiast iwakaftor sprawia, że nieprawidłowe białko funkcjonuje w sposób bardziej zbliżony do prawidłowego.

2. Informacje ważne przed podaniem dziecku leku Orkambi

Kiedy nie stosować leku Orkambi

- jeśli dziecko ma uczulenie na lumakaftor, iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania dziecku leku Orkambi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy stosować leku Orkambi u pacjentów, którzy nie **mają dwóch kopii mutacji F508del** w genie *CFTR*.

Przed rozpoczęciem podawania leku Orkambi należy omówić to z lekarzem dziecka, jeżeli u dziecka stwierdzono chorobę **wątroby lub nerek**, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki leku Orkambi przez lekarza.

U niektórych osób otrzymujących lek Orkambi często obserwowano nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u dziecka wystąpił którykolwiek z podanych objawów, mogących świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- żółknięcie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu;
- splątanie.

Lekarz powinien zlecić badania krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas przyjmowania leku Orkambi, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby dziecka, szczególnie w pierwszym roku leczenia.

W początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi u niektórych pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane związane z oddychaniem, takie jak **płytki oddech, ucisk w klatce piersiowej lub zwężenie dróg oddechowych**, w szczególności u pacjentów z osłabioną czynnością płuc. Jeśli czynność płuc dziecka jest ograniczona, lekarz może dokładniej obserwować dziecko w początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi.

U niektórych pacjentów leczonych lekiem Orkambi obserwowano **podwyższenie ciśnienia krwi**. Lekarz może kontrolować ciśnienie krwi dziecka podczas leczenia lekiem Orkambi.

U niektórych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących lek Orkambi oraz leczonych tylko iwakافتorem (jednym ze składników leku Orkambi), obserwowano przypadki **nieprawidłowości dotyczących soczewki oka** (zaćma), bez wpływu na ostrość wzroku.

Lekarz może wykonać u dziecka badania oczu przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Orkambi.

Lek Orkambi nie jest zalecany do stosowania u pacjentów po **przeszczepieniu narządu**.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie wiadomo, czy lek Orkambi jest bezpieczny i skuteczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie należy zatem stosować leku Orkambi u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Lek Orkambi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które dziecko planuje przyjmować.

Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o stosowaniu u dziecka któregośkolwiek z poniższych leków:

- Antybiotyki (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład: telitromycyna, klarytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, erytromycyna.
- Leki przeciwdrgawkowe (stosowane w leczeniu drgawek [napadów padaczkowych]), na przykład: fenobarbital, karbamazepina, fenytoina.
- Benzodiazepiny (stosowane w leczeniu lęku, bezsenności, pobudzenia itp.), na przykład: midazolam, triazolam.

- Leki przeciwgrzybicze (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład: flukonazol, ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol.
- Leki immunosupresyjne (stosowane po przeszczepach narządów), na przykład: cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus.
- Leki ziołowe, na przykład: dziurawiec (*Hypericum perforatum*).
- Leki przeciwalergiczne (stosowane w leczeniu alergii i (lub) astmy), na przykład: montelukast, feksofenadyna.
- Leki przeciwdepresyjne (stosowane w leczeniu depresji), na przykład: cytalopram, escitalopram, sertralina, bupropion.
- Leki przeciwzapalne (stosowane w leczeniu stanów zapalnych), na przykład: ibuprofen.
- Antagoniści receptora H₂ (stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu przez żołądek), na przykład: ranitydyna.
- Glikozydy nasercowe (stosowane w leczeniu łagodnej do umiarkowanej zastoinowej niewydolności serca oraz zaburzeń rytmu serca nazywanych migotaniem przedsionków), na przykład: digoksyna.
- Leki przeciwzakrzepowe (stosowane w celu zapobiegania tworzeniu lub powiększaniu się zakrzepów krwi), na przykład: warfaryna, dabigatran.
- Środki antykoncepcyjne (stosowane w celu zapobiegania ciąży): doustne, wstrzykiwane i implantowane środki antykoncepcyjne, jak również plastry antykoncepcyjne, które mogą zawierać etynyloestradiol, noretyndron i inne progestageny. Powyższe środki antykoncepcyjne nie są podczas jednoczesnego stosowania z lekiem Orkambi uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży.
- Kortykosteroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych): metyloprednizolon, prednizon.
- Inhibitory pompy protonowej (stosowane w leczeniu choroby refluksowej oraz wrzodów): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol.
- Doustne leki przeciwcukrzycowe (stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2): repaglinid.

U pacjentów otrzymujących lek Orkambi odnotowywano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań przesiewowych moczu na obecność tetrahydrokannabinolu (THC – substancji czynnej zawartej w konopiach). Lekarz może zlecić dodatkowe badanie, aby potwierdzić wyniki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

U pacjentów przyjmujących iwakaftr, składnik leku Orkambi, zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zawrotów głowy u dziecka, nie powinno ono jeździć na rowerze ani wykonywać innych czynności wymagających pełnej koncentracji, do czasu ustąpienia objawów.

Lek Orkambi zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Orkambi

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz określi dawkę odpowiednią dla dziecka. Należy kontynuować stosowanie wszystkich leków, które dziecko przyjmuje, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu stosowania któregoś z nich.

Zalecana dawka

Zalecaną dawkę dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych podano w tabeli poniżej. Lek Orkambi należy przyjmować rano i wieczorem (w odstępie 12 godzin) z posiłkiem zawierającym tłuszcze .

Dostępne są różne moce leku Orkambi zależnie od wieku i masy ciała dziecka. Należy sprawdzić, czy dziecko otrzymało właściwą dawkę (poniżej).

Wiek i masa ciała	Produkt	Dawka
Od 2 do 5 lat i o masie ciała poniżej 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce	Jedna saszetka rano Jedna saszetka wieczorem
Od 2 do 5 lat i o masie ciała 14 kg i większej	Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce	Jedna saszetka rano Jedna saszetka wieczorem

Jeśli u dziecka występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, lekarz może zmniejszyć dawkę leku Orkambi, ponieważ wątroba nie usuwa leku Orkambi tak szybko, jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

- **Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby:** dawkę można zmniejszyć co drugi dzień: dwie saszetki jednego dnia (rano i wieczorem), jedna saszetka dnia następnego (tylko rano).
- **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:** dawkę można zmniejszyć do jednej saszetki na dobę lub rzadziej.

Sposób podawania

Lek Orkambi należy przyjmować doustnie.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podawanie dziecku leku Orkambi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

Podawanie leku Orkambi dziecku:

- Saszetkę trzymać linią cięcia do góry.
- Wstrząsnąć delikatnie saszetką, aby zawartość opadła na dno.
- Przerwać lub przeciąć saszetkę wzdłuż linii.
- Wymieszać całą zawartość saszetki z jedną łyżeczką (5 ml) odpowiedniego dla wieku miękkiego pokarmu lub płynu. Jedzenie lub płyn powinny mieć temperaturę pokojową lub niższą. Niektóre przykłady odpowiednich dla wieku miękkich pokarmów lub płynów to puree z owoców, jogurty smakowe oraz mleko lub sok.

- Po wymieszaniu lek należy natychmiast podać dziecku. Jeśli nie jest to możliwe, należy to zrobić w ciągu godziny od wymieszania. Należy upewnić się, że mieszanina została natychmiast spożyta w całości.
- Bezpośrednio przed podaniem lub po podaniu leku należy podać dziecku posiłek lub przekąskę zawierające tłuszcze (przykłady takich pokarmów znajdują się poniżej).

Przyjmowanie leku Orkambi wraz z posiłkiem zawierającym tłuszcze jest ważne dla osiągnięcia odpowiedniego poziomu leku w organizmie. Posiłki i przekąski zalecane w mukowiscydozie lub jako część normalnej diety zawierają odpowiednią ilość tłuszczu. Posiłki i przekąski, które przygotowano z wykorzystaniem masła, oleju lub jajek, zawierają tłuszcze. Przykłady innych produktów żywnościowych zawierających tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty mleczne z pełnego mleka;
- mięso, ryby tłuste;
- awokado, hummus, produkty sojowe (tofu);
- batony proteinowe i napoje.

Podanie dziecku większej niż zalecana dawki leku Orkambi

Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę. Jeśli jest to możliwe, należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę. U dziecka mogą wystąpić działania niepożądane, w tym działania wymienione w punkcie 4, poniżej.

Pominięcie podania dziecku leku Orkambi

Jeśli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta pominięta dawka, upłynęło mniej niż 6 godzin, pominiętą dawkę należy podać dziecku razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. W przeciwnym razie należy poczekać i podać lek o zwyczajowej porze, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie podawania dziecku leku Orkambi

Lek należy podawać dziecku tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza. Nie należy przerywać podawania leku dziecku bez zalecenia lekarza. Lek należy podawać dziecku tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza, nawet gdy dziecko czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Orkambi oraz samego iwakافتoru (jedna z substancji czynnych leku Orkambi) wymieniono poniżej. Działania te mogą wystąpić podczas stosowania leku Orkambi.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orkambi obejmują podwyższoną aktywność enzymów we krwi, uszkodzenie wątroby oraz pogorszenie istniejącej wcześniej choroby wątroby. Pogorszenie czynności wątroby może prowadzić do zgonu. Wymienione ciężkie działania niepożądane występują niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób).

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u dziecka wystąpi:

- ból lub dyskomfort w górnej części podbrzusza po prawej stronie;
- żółknięcie skóry lub białek oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- dezorientacja;
- ciemne zabarwienie moczu.

Inne działania niepożądane

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- mokry kaszel;
- zatłoczony nos;
- płytki oddech;
- ból głowy;
- ból żołądka (brzucha);
- biegunka;
- wzmożone wytwarzanie płwociny;
- nudności;
- przeziębienie*;
- zawroty głowy*;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w ślinie u pacjenta*.

Częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ucisk w klatce piersiowej;
- zwężenie dróg oddechowych;
- zatłoczone zatoki*;
- zatłoczony nos lub katar;
- zakażenie górnych dróg oddechowych;
- ból gardła;
- zaczerwienienie gardła*;
- wysypka;
- wiatry;
- wymioty;
- zwiększenie aktywności we krwi jednego z enzymów (kinazy fosfokreatynowej);
- wysoki poziom enzymów wątrobowych widoczny w badaniach krwi;
- nieregularne miesiączki lub ból podczas miesiączki;
- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu*;
- dzwonięcie w uszach*;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha*;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy)*;
- guzy w piersiach*.

Niezbyt częste (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- nieprawidłowe miesiączki, w tym brak miesiączki lub rzadsze występowanie miesiączki lub częstsze występowanie miesiączki lub nasilenie krwawienia podczas miesiączki;
- podwyższenie ciśnienia krwi;
- niedrożność przewodu słuchowego*;
- zapalenie piersi*;
- powiększenie piersi u mężczyzn*;
- zmiany lub ból w obrębie sutka*.

*Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia samym iwakafotrem.

Działania niepożądane u dzieci

Działania niepożądane u dzieci są podobne do tych obserwowanych u dorosłych i młodzieży, chociaż zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi obserwowano częściej u młodszych dzieci niż u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w

[Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Orkambi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku/saszetce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę dziecka, jak usunąć leki, których dziecko już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orkambi

Substancjami czynnymi leku są lumakaftor oraz iwakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 100 mg lumakaftoru oraz 125 mg iwakaftoru.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 150 mg lumakaftoru oraz 188 mg iwakaftoru.

Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, hypromelozy octanobursztynian, powidon K30 oraz sodu laurylosiarczan (patrz punkt 2 - „Lek Orkambi zawiera sól”).

Jak wygląda lek Orkambi i co zawiera opakowanie

Orkambi 100 mg/125 mg granulat w saszetce to białe lub prawie białe granulki.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat w saszetce to białe lub prawie białe granulki.

Granulat dostarczany jest w saszetkach.

- Wielkość opakowania: 56 saszetek (4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej torebce).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Aneks IV

Uzasadnienie jednego dodatkowego przedłużenia

Uzasadnienie jednego dodatkowego przedłużenia

Na podstawie danych, które pojawiły się od czasu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, komitet CHMP uważa, że bilans korzyści i ryzyka produktu leczniczego Orkambi pozostaje pozytywny, ale uważa, że jego profil bezpieczeństwa należy bardzo dokładnie kontrolować z następujących powodów:

- Trwa badanie PASS z zastosowaniem produktu leczniczego Orkambi, którego celem jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa leczenia lumakafotem w skojarzeniu z iwakaftorem (LUM/IVA) u pacjentów z mukowiscydozą (CF). Biorąc pod uwagę, że badanie to należy do kategorii 1, a wyniki uznaje się za kluczowe dla bilansu korzyści i ryzyka, uważa się, że należy ponownie odnowić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
- Dostępne są ograniczone dane dotyczące ekspozycji i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu w odniesieniu do ostatnich pozwoleń dotyczących stosowania u dzieci (w wieku 6-12 lat i 2-5 lat).
- Planowane jest badanie PAES w celu porównania progresji choroby u dzieci z mukowiscydozą z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* I w wieku od 2 do 5 lat w momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Orkambi, z progresją choroby u równocześnie leczonej, dopasowanej kohorty dzieci z mukowiscydozą, które nigdy nie były leczone produktem leczniczym Orkambi, i dodatkowo u kohorty historycznej z badania prospektywnego. Oczekuje się, że badanie to zapewni weryfikację wpływu leczenia produktem Orkambi na wyniki kliniczne (w tym bezpieczeństwo długoterminowe) i progresję choroby oraz potwierdzi obecne założenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.

Dlatego na podstawie ograniczonego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Orkambi komitet CHMP uznał, że podmiot odpowiedzialny powinien złożyć jeden dodatkowy wniosek o przedłużenie za 5 lat.