PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete
Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lumakaftora (lumacaftorum) i 125 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lumakaftora (lumacaftorum) i 125 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne tablete (dimenzija 14 × 7,6 × 4,9 mm) s oznakom „1V125“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, ovalne tablete (dimenzija 14 × 8,4 × 6,8 mm) s oznakom „2V125“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Orkambi tablete indicirane su za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* gena koji je transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator,* CFTR) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Orkambi smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, mora se napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se potvrdilo postojanje mutacije *F508del* na oba alela gena *CFTR*.

Doziranje

Tablica 1: Preporuke za doziranje lijeka u bolesnika u dobi od 6 i više godina

Dob	Jačina	Doza (svakih 12 sati)	
		ujutro	navečer
6 do < 12 godina	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablete	2 tablete
12 i više godina	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablete	2 tablete

Bolesnici mogu započeti s liječenjem bilo koji dan u tjednu.

Ovaj lijek treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Obrok ili međuobrok koji sadrži masti treba konzumirati neposredno prije ili odmah poslije primjene doze (vidjeti dio 5.2).

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 6 sati, planiranu dozu treba uzeti s hranom koja sadrži masti. Ako je prošlo više od 6 sati, bolesniku se mora savjetovati da pričeka do sljedeće planirane doze. Ne smije se uzeti dvostruku dozu kako bi se nadoknadilo zaboravljenu dozu.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kada se započinje liječenje inhibitorima CYP3A u bolesnika koji već uzimaju Orkambi, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, kada se s liječenjem započinje u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A, u prvom tjednu liječenja dozu treba smanjiti na jednu tabletu dnevno kako bi se uzeo u obzir indukcijski učinak lumakaftora u stanju dinamičke ravnoteže. Poslije tog razdoblja treba nastaviti s preporučenom dnevnom dozom (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Početak liječenja u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A

Dob	Jačina	1. tjedan liječenja	Od 2. tjedna nadalje
6 do < 12 godina	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 tableta na dan	od 8. dana nadalje doza treba odgovarati preporučenoj dnevnoj dozi
12 i više godina	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg		

Ako se liječenje prekine na dulje od tjedan dana i zatim ponovno započne za vrijeme primjene jakih inhibitora CYP3A, u prvom tjednu ponovno započetog liječenja dozu treba smanjiti na jednu tabletu dnevno (vidjeti tablicu 2). Poslije tog razdoblja treba nastaviti s preporučenom dnevnom dozom (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). Bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) preporučuje se smanjenje doze.

Nema iskustva s primjenom lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), ali očekuje se da će izloženost biti veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga, nakon procjene rizika i koristi liječenja, Orkambi se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora oprezno primjenjivati u sniženoj dozi (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Za prilagodbu doze u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre vidjeti tablicu 3.

Tablica 3: Preporuke za prilagodbu doze bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Dob	**Jačina**	**Ukupna dnevna doza**			
		umjereno (Child-Pugh stadij B)		**teško (Child-Pugh stadij C)**	
		ujutro	**navečer**	**ujutro**	**navečer**
6 do < 12 godina	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablete	1 tableta	1 tableta ili rjeđe od toga*	1 tableta ili rjeđe od toga*
12 i više godina	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg				

*Interval doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti; učestalost se može smanjiti i za jutarnju i za večernju dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Orkambi u djece mlađe od 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnike se mora upozoriti da tablete progutaju cijele. Bolesnici ne smiju žvakati, lomiti ili otapati tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR*

Kombinacija lumakaftor/ivakaftor nije učinkovita u bolesnika s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju *F508del*, a na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor *in vitro* (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s cističnom fibrozom koji imaju mutaciju III. klase gena *CFTR* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala

Kombinacija lumakaftor/ivakaftor nije ispitana u bolesnika s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju III. klase (engl. *gating mutation*) gena *CFTR* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala, s mutacijom ili bez mutacije *F508del* na drugom alelu. Budući da je izloženost ivakaftoru vrlo

značajno smanjena kada se primjenjuje u kombinaciji s lumakaftorom, kombinacija lumakaftor/ivakaftor se ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

Respiratorne nuspojave

Respiratorne nuspojave (npr. nelagoda u prsištu, dispneja, bronhospazam i poremećeno disanje) bile su češće za vrijeme započinjanja liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. U bolesnika s postotkom predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi ($ppFEV_1$) < 40 češće su opaženi ozbiljni respiratorni događaji koji mogu dovesti do prekida primjene lijeka. Zbog ograničenog kliničkog iskustva s bolesnicima u kojih je $ppFEV_1$ < 40, preporučuje se dodatno praćenje tih bolesnika za vrijeme započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.8). U nekih je bolesnika nakon početka liječenja lumakaftorom/ivakaftorom opaženo i prolazno smanjenje FEV_1. Nema iskustva sa započinjanjem liječenja lumakaftorom/ivakaftorom u bolesnika s plućnom egzacerbacijom pa se započinjanje liječenja u bolesnika s plućnom egzacerbacijom ne preporučuje.

Učinak na krvni tlak

U nekih bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom opažen je povišen krvni tlak. Tijekom liječenja, krvni tlak treba periodički pratiti u svih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre

U bolesnika s cističnom fibrozom mogu biti prisutni poremećaji funkcije jetre, uključujući uznapredovalu bolest jetre. Zabilježeno je pogoršanje funkcije jetre u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre. Dekompenzacija jetrene funkcije, uključujući zatajenje jetre koje je dovelo do smrtnog ishoda, zabilježena je u bolesnika s cističnom fibrozom i već prisutnom cirozom s portalnom hipertenzijom koji su primali lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor se mora primjenjivati oprezno u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre, te samo ako se očekuje da će koristi primjene biti veće od rizika. Ako se u tih bolesnika primjenjuje lumakaftor/ivakaftor, mora ih se pažljivo pratiti nakon započetog liječenja, a dozu treba smanjiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Hepatobilijarne nuspojave

Povišene vrijednosti transaminaza često su zabilježene u bolesnika s cističnom fibrozom koji uzimaju lumakaftor/ivakaftor. U nekim slučajevima ta su povišenja povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina u serumu. Povišenje transaminaza češće je bilo opaženo u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Budući da se povezanost s oštećenjem jetre ne može isključiti, prije nego što se započne liječenje lumakaftorom/ivakaftorom preporučuju se procjene testova jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin), i to svaka 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, a nakon toga jednom godišnje. U bolesnika s povišenim vrijednostima ALT, AST ili bilirubina u anamnezi, potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije.

U slučaju značajnih povišenja ALT-a ili AST-a, bez obzira na to je li bilirubin povišen ili ne (ili ALT ili AST > 5 x iznad gornje granice normale [GGN], ili ALT ili AST > 3 x GGN s bilirubinom > 2 x GGN i/ili klinički prisutnom žuticom), primjenu lumakaftora/ivakaftora potrebno je prekinuti, a laboratorijske testove pažljivo pratiti sve dok se poremećene vrijednosti ne riješe. Potrebno je temeljito istražiti moguće uzroke i u bolesnika pomno pratiti kliničke pokazatelje progresije. Nakon što se povišene transaminaze snize, potrebno je razmotriti koristi i rizike od nastavka primjene doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, obično s nastupom unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8). U nekim su se slučajevima simptomi

smanjili nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju te na to da odmah zatraže savjet liječnika ako se ti simptomi pojave.

Interakcije s lijekovima

Supstrati enzima CYP3A

Lumakaftor je jaki induktor enzima CYP3A. Ne preporučuje se istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP3A ili supstratima CYP3A s uskim terapijskim indeksom (vidjeti dio 4.5).

Na hormonsku kontracepciju, uključujući oralnu, injekcijsku, transdermalnu i kontracepcijske implantate, ne smije se oslanjati kao na učinkovitu metodu kontracepcije kada se primjenjuje istodobno s lijekom Orkambi (vidjeti dio 4.5).

Jaki induktori CYP3A

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (npr. rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*]) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez kod primjene lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koja nisu prirođena, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i monoterapijom ivakaftorom. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati ivakaftoru ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3). U pedijatrijskih bolesnika koji započinju liječenje lumakaftorom/ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja.

Bolesnici nakon presađivanja organa

Lumakaftor/ivakaftor nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s imunosupresivima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju izloženosti i indiciranih doza, smatra se da je profil interakcija isti za sve jačine i farmaceutske oblike.

Kada se daju kao monoterapija, lumakaftor je jaki induktor CYP3A, a ivakaftor slabi inhibitor CYP3A. Postoji mogućnost da drugi lijekovi utječu na lumakaftor/ivakaftor kada se istodobno primjenjuju, a isto tako i da lumakaftor/ivakaftor utječe na druge lijekove.

Mogući utjecaj drugih lijekova na lumakaftor/ivakaftor

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, nije utjecala na izloženost lumakaftoru, ali je povećala izloženost ivakaftoru 4,3 puta. Zbog indukcijskog učinka lumakaftora na CYP3A, u stanju dinamičke ravnoteže se ne očekuje da neto izloženost ivakaftoru, kada se primjenjuje istodobno s inhibitorom CYP3A, premaši onu postignutu kada se daje bez lumakaftora u dozi od 150 mg svakih 12 sati, što je odobrena doza monoterapije ivakaftorom.

Prilagodba doze nije potrebna kada se primjena inhibitora CYP3A započinje u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor. Međutim, kada se primjena lumakaftora/ivakaftora započinje u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A, dozu je potrebno prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kada se primjenjuju s umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, minimalno je utjecala na izloženost lumakaftoru, ali je smanjila izloženost ivakaftoru (AUC) za 57 %. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora i jakih induktora CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kada se primjenjuju s umjerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Mogući utjecaj lumakaftora/ivakaftora na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Lumakaftor je jaki induktor CYP3A. Ivakaftor je slabi inhibitor CYP3A kada se daje kao monoterapija. Očekuje se da je neto učinak liječenja lumakaftorom/ivakaftorom jaka indukcija CYP3A. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora sa supstratima CYP3A može smanjiti izloženost tim supstratima (vidjeti dio 4.4).

Supstrati P-gp-a

In vitro ispitivanja pokazala su da lumakaftor ima sposobnost i inhibirati i inducirati P-gp. Nadalje, kliničko ispitivanje monoterapije ivakaftorom pokazalo je da je ivakaftor slabi inhibitor P-gp-a. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora sa supstratima P-gp-a (npr. digoksin) može promijeniti izloženost ovim supstratima.

Supstrati CYP2B6 i CYP2C

Interakcija sa supstratima CYP2B6 i CYP2C nije ispitana *in vivo*. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da lumakaftor ima sposobnost inducirati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19; međutim, *in vitro* je opažena i inhibicija CYP2C8 i CYP2C9. Osim toga, *in vitro* ispitivanja ukazuju na to da ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora može promijeniti (tj. ili povećati ili smanjiti) izloženost supstratima CYP2C8 i CYP2C9, smanjiti izloženost supstratima CYP2C19 i znatno smanjiti izloženost supstratima CYP2B6.

Moguće interakcije lumakaftora/ivakaftora s prijenosnicima

In vitro pokusi pokazuju da je lumakaftor supstrat proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka Orkambi s lijekovima koji inhibiraju BCRP može povećati koncentraciju lumakaftora u plazmi. Lumakaftor inhibira prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 i 3. Lumakaftor i ivakaftor su inhibitori BCRP-a. Istodobna primjena lijeka Orkambi s lijekovima koji su supstrati za prijenos putem OAT1/3 i BCRP-a

može povisiti koncentracije tih lijekova u plazmi. Lumakaftor i ivakaftor nisu inhibitori prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter,* OCT) 1 i 2. Ivakaftor nije inhibitor prijenosnika OAT1 i OAT3.

Ustanovljene i druge potencijalno značajne interakcije

Tablica 4 prikazuje ustanovljen ili predviđen učinak lumakaftora/ivakaftora na druge lijekove ili učinak drugih lijekova na lumakaftor/ivakaftor. Informacije navedene u tablici 4 većinom su dobivene u ispitivanjima *in vitro*. Preporuke navedene pod naslovom „Klinička napomena" u tablici 4 temelje se na ispitivanjima interakcija, kliničkoj značajnosti ili predviđenim interakcijama zbog puteva eliminacije. Interakcije koje imaju najveći klinički značaj navedene su prve.

Tablica 4: Ustanovljene i druge potencijalno značajne interakcije - preporuke doza kad se lumakaftor/ivakaftor primjenjuje s drugim lijekovima

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	**Učinak**	**Klinička napomena**
Lijekovi od najvećeg kliničkog značaja koji se primjenjuju istodobno		
Antialergici:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast zbog indukcije CYP3A/2C8/2C9 lumakaftorom	Ne preporučuje se prilagodba doze za montelukast. Kada se primjenjuje istodobno s lumakaftorom/ivakaftorom, potrebno je odgovarajuće kliničko praćenje kako je prikladno. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost montelukastu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
feksofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ feksofenadin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Može biti potrebna prilagodba doze feksofenadina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost feksofenadinu.
Antibiotici:		
klaritromicin, telitromicin	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A klaritromicinom, telitromicinom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se započinje s primjenom klaritromicina ili telitromicina u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor.
	↓ klaritromicin, telitromicin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Dozu lumakaftora/ivakaftora treba smanjiti na jednu tabletu dnevno u prvom tjednu liječenja kada se započinje s primjenom lumakaftora/ivakaftora u bolesnika koji već uzimaju klaritromicin ili telitromicin. Potrebno je razmotriti zamjenu za te antibiotike, kao što je azitromicin. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost klaritromicinu i telitromicinu, što može oslabiti njihovu djelotvornost.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
eritromicin	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A eritromicinom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se primjenjuje istodobno s eritromicinom.
	↓ eritromicin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Potrebno je razmotriti zamjenu za eritromicin, kao što je azitromicin. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost eritromicinu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
Antikonvulzivi:		
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A ovim antikonvulzivima	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenitoin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antikonvulzivima. Izloženost ivakaftoru i antikonvulzivima može biti značajno smanjena, što može oslabiti djelotvornost obiju djelatnih tvari.
Antimikotici:		
itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A ovim antimikoticima	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se s primjenom tih antimikotika započinje u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Kada se s primjenom lumakaftora/ivakaftora započinje u bolesnika koji već uzimaju ove antimikotike, u prvom tjednu liječenja dozu lumakaftora/ivakaftora treba smanjiti na jednu tabletu dnevno.
	↓ posakonazol zbog indukcije UGT-a lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antimikoticima. Ako su takvi lijekovi neophodni, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost ovim antimikoticima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A flukonazolom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se primjenjuje istodobno s flukonazolom.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	**Učinak**	**Klinička napomena**
	↓ flukonazol zbog indukcije lumakaftorom; flukonazol se uklanja prvenstveno izlučivanjem putem bubrega kao neizmijenjeni lijek; međutim, uz primjenu jakih induktora opaženo je umjereno smanjenje izloženosti flukanazolu	Može biti potrebna viša doza flukonazola da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost flukonazolu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
Protuupalni lijekovi:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen zbog indukcije CYP3A/2C8/2C9 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza ibuprofena da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost ibuprofenu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
Antimikobakterijski lijekovi:		
rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A antimikobakterijskim lijekovima	
	↓ rifabutin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antimikobakterijskim lijekovima. Izloženost ivakaftoru će se smanjiti, što može oslabiti djelotvornost lumakaftora/ivakaftora. Može biti potrebna viša doza rifabutina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost rifabutinu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
	↔ rifampicin, rifapentin	

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Benzodiazepini:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim benzodiazepinima. Lumakaftor/ivakaftor će smanjiti izloženost midazolamu i triazolamu, što će oslabiti njihovu djelotvornost.
Hormonski kontraceptivi:		
etinilestradiol, noretindron i drugi progestogeni	↓ etinilestradiol, noretindron i drugi progestogeni zbog indukcije CYP3A/UGT lumakaftorom	Na hormonske kontraceptive uključujući oralne, injekcijske, transdermalne i kontracepcijske implantate ne smije se oslanjati kao na učinkovitu metodu kontracepcije kada se primjenjuje istodobno s lumakaftorom/ivakaftorom. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost hormonskim kontraceptivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
Imunosupresivi:		
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (primjenjuju se nakon presađivanja organa)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim imunosupresivima. Lumakaftor/ivakaftor će smanjiti izloženost ovim imunosupresivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost. Primjena lumakaftora/ivakaftora u bolesnika kojima je presađen organ nije ispitana.
Inhibitori protonske pumpe:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol zbog indukcije CYP3A/2C19 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza inhibitora protonske pumpe da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženosti ovim inhibitorima protonske pumpe, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
Biljni lijekovi:		
gospina trava (*Hypericum perforatum*)	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A gospinom travom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s gospinom travom. Izloženost ivakaftoru će se smanjiti, što može oslabiti djelotvornost lumakaftora/ivakaftora.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Drugi lijekovi od kliničkog značaja koji se uzimaju istodobno		
Antiaritmici:		
digoksin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ digoksin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Koncentraciju digoksina u serumu mora se nadzirati i dozu titrirati kako bi se dobio željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost digoksinu.
Antikoagulansi:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ dabigatran zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Kada se primjenjuje zajedno s lumakaftorom/ivakaftorom, nužno je odgovarajuće kliničko praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze dabigatrana kako bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ varfarin zbog moguće indukcije ili inhibicije CYP2C9 lumakaftorom	Kada je potrebna istodobna primjena varfarina s lumakaftorom/ivakaftorom, mora se nadzirati međunarodni normalizirani omjer (INR). Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin zbog indukcije CYP3A/2C19 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza antidepresiva da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost tim antidepresivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion zbog indukcije CYP2B6 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza bupropiona da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost bupropionu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Kortikosteroidi, sistemski:		
metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednizolon, prednizon zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza ovih sistemskih kortikosteroida da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženosti metilprednizolonu i prednizonu, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
H2 blokatori:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ ranitidin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Može biti potrebna prilagodba doze ranitidina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može utjecati na izloženost ranitidinu.
Oralni hipoglikemici:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid zbog indukcije CYP3A/2C8 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza repaglinida da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost repaglinidu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.

Napomena: ↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = bez promjene; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.
*Na temelju kliničkih ispitivanja interakcija. Sve su druge prikazane interakcije predviđene.

Lažno pozitivni rezultati testova urina na THC

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježeni su lažno pozitivni rezultati probirnih testova urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru rezultata.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lumakaftora/ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja lumakaftora i ivakaftora na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na razvojnu i reproduktivnu toksičnost, dok su učinci zabilježeni samo za ivakaftor kod doza toksičnih za majku (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lumakaftora/ivakaftora tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje majke ne zahtijeva liječenje lumakaftorom/ivakaftorom.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor i lumakaftor izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima lumakaftora/ivakaftora na novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima lumakaftora i/ili ivakaftora na plodnost u ljudi. Lumakaftor nije utjecao na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora. Ivakaftor je štetno utjecao na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivakaftor koji je jedna od djelatnih tvari lijeka Orkambi, malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ivakaftor može prouzročiti omaglicu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima koji osjete omaglicu dok uzimaju Orkambi mora se savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave jesu dispneja (14,0 %), proljev (11,0 %) i mučnina (10,2 %). Ozbiljne nuspojave uključile su hepatobilijarne događaje, npr. povišenja transaminaza (0,5 %), kolestatski hepatitis (0,3 %) i hepatičku encefalopatiju (0,1 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 5 prikazane su nuspojave prijavljene kod primjene lumakaftora/ivakaftora i ivakaftora u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima, u ispitivanjima sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet i iz spontanih prijava. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i u bolesnika liječenih samo ivakaftorom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis[*]
	često	infekcija gornjih dišnih puteva, rinitis
Psihijatrijski poremećaji	nepoznato	depresija
Krvožilni poremećaji	manje često	hipertenzija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, omaglica[*]
	manje često	hepatička encefalopatija[†]
Poremećaji uha i labirinta	često	bol u uhu[*], nelagoda u uhu[*], tinitus[*], hiperemija bubnjića[*], vestibularni poremećaj[*]
	manje često	kongestija uha[*]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	nazalna kongestija, dispneja, produktivan kašalj, povećana količina sputuma

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
	često	poremećeno disanje, orofaringealna bol, kongestija sinusa*, rinoreja, faringealni eritem*, bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu*, bol u gornjem abdomenu, proljev, mučnina
	često	flatulencija, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	često	povišenja transaminaza
	manje često	kolestatski hepatitis‡
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	neredovita menstruacija, dismenoreja, metroragija, tvorba u dojci*
	manje često	menoragija, amenoreja, polimenoreja, upala dojki*, ginekomastija*, poremećaj bradavice dojke*, bol u bradavici dojke*, oligomenoreja
Pretrage	vrlo često	bakterije u iskašljaju*
	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi
	manje često	povišen krvni tlak

*Nuspojave i učestalosti opažene u bolesnika iz kliničkih ispitivanja monoterapije ivakaftorom.
† 1 bolesnik od 738
‡ 2 bolesnika od 738

Podaci o sigurnosti primjene iz 96-tjednog prijelaznog (engl. *rollover*) ispitivanja (809-105) bili su u skladu s podacima o sigurnosti primjene iz ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-103 i 809-104).

Opis odabranih nuspojava

Hepatobilijarne nuspojave

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 0,8 %, 2,0 % i 5,2 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, odnosno 0,5 %, 1,9 % i 5,1 % u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava povezanih s transaminazama bila je 5,1 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, a 4,6 % u onih koji su primali placebo. Sedam bolesnika koji su primali lumakaftor/ivakaftor imali su s jetrom povezane ozbiljne nuspojave s povišenim transaminazama, uključujući 3 s istodobnim povišenjem ukupnog bilirubina. Nakon prekida primjene lumakaftora/ivakaftora, testovi jetrene funkcije vratili su se na početne vrijednosti ili su se bitno poboljšali u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Među 7 bolesnika s postojećom cirozom i/ili portalnom hipertenzijom koji su primali lumakaftor/ivakaftor u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3, u jednog bolesnika opaženo je pogoršanje funkcije jetre s povećanim ALT-om, AST-om, bilirubinom i hepatičkom encefalopatijom. Događaj je nastao unutar 5 dana od početka primjene i nestao je nakon prekida uzimanja lumakaftora/ivakaftora (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi dekompenzacije jetrene funkcije, uključujući zatajenje jetre koje je dovelo do smrtnog ishoda, u bolesnika s cističnom fibrozom i već prisutnom cirozom s portalnom hipertenzijom liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (vidjeti dio 4.4).

Respiratorne nuspojave

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija respiratornih nuspojava (npr. nelagoda u prsištu, dispneja, bronhospazam i poremećeno disanje) bila je 26,3 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi sa 17,0 % u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija ovih nuspojava bila je češća u bolesnika s nižom vrijednošću FEV_1 prije liječenja. Približno tri četvrtine događaja počelo je u prvom tjednu liječenja, a u većine bolesnika ti su događaji nestali bez prekida

primjene doze. Nuspojave su većinom bile blage do umjerene težine, nisu bile ozbiljne i nisu za posljedicu imale prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3b (ispitivanje 809-106) u trajanju od 24 tjedna, provedenog u 46 bolesnika u dobi od 12 i više godina s uznapredovalom bolesti pluća ($ppFEV_1 < 40$) [srednja vrijednost $ppFEV_1$ bila je na početku 29,1 (raspon: od 18,3 do 42,0)], incidencija respiratornih nuspojava iznosila je 65,2 %. U podskupini od 28 bolesnika koji su liječenje započeli punom dozom lumakaftora/ivakaftora (2 tablete svakih 12 sati) incidencija je iznosila 71,4 %, a u 18 bolesnika u kojih je liječenje započelo sniženom dozom lumakaftora/ivakaftora (1 tableta svakih 12 sati tijekom najviše 2 tjedna, a kasnije je doza povećana do pune doze), incidencija je bila 55,6 %. Od bolesnika koji su liječenje započeli punom dozom lumakaftora/ivakaftora jedan bolesnik imao je ozbiljnu respiratornu nuspojavu, u tri bolesnika doza je kasnije snižena, a tri bolesnika prekinula su liječenje. U bolesnika koji su liječenje započeli polovicom doze nisu opažene ozbiljne respiratorne nuspojave, nije bilo sniženja doze ni prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Menstrualni poremećaji

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija kombiniranih događaja menstrualnih poremećaja (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredovita menstruacija, metroragija, oligomenoreja i polimenoreja) iznosila je 9,9 % u bolesnica liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, a 1,7 % u onih koje su primale placebo. Ti menstrualni događaji bili su češći u podskupini bolesnica koje su uzimale hormonsku kontracepciju (25,0 %) naspram onih koje je nisu uzimale (3,5 %) (vidjeti dio 4.5). Većina tih reakcija bile su blage ili umjerene težine i nisu bile ozbiljne. U bolesnica liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, približno dvije trećine tih reakcija nestale su uz medijan trajanja od 10 dana.

Povišen krvni tlak

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, nuspojave povezane s povišenim krvnim tlakom (npr. hipertenzija, povišen krvni tlak) bile su prijavljene u 0,9 % (7/738) bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (srednja početna vrijednost sistoličkog tlaka bila je 114 mmHg, a dijastoličkog 69 mmHg), maksimalno povećanje srednje vrijednosti sistoličkog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 3,1 mmHg, a dijastoličkog 1,8 mmHg. U bolesnika koji su primali placebo (srednja početna vrijednost sistoličkog tlaka bila je 114 mmHg, a dijastoličkog 69 mmHg), maksimalno povećanje srednje vrijednosti sistoličkog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 0,9 mmHg, a dijastoličkog 0,9 mmHg.

Udio bolesnika kojima je u najmanje dva navrata izmjerena vrijednost sistoličkog krvnog tlaka > 140 mmHg ili dijastoličkog krvnog tlaka > 90 mmHg iznosio je 3,4 % odnosno 1,5 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s 1,6 % odnosno 0,5 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti primjene lumakaftora/ivakaftora procijenjeni su u 46 bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine (ispitivanje 809-122), 60 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina (ispitivanje 809-115), 161 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanja 809-011 i 809-109) i 194 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju *F508del* i koji su primili lumakaftor/ivakaftor u kliničkim ispitivanjima. Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina bili su uključeni u ispitivanja 809-103 i 809-104.

Ukupni sigurnosni profil u tih pedijatrijskih bolesnika uglavnom se podudara s onim u odraslih bolesnika. Nekoliko odabranih nuspojava zabilježeno je specifično u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti iz tri 96-tjedna nastavka ispitivanja provedena u 52, 57 i 239 bolesnika u dobi od 1 i više godina (ispitivanje 809-124), 2 i više godina (ispitivanje 809-116) odnosno 6 i više godina (ispitivanje 809-110) koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* uglavnom su bili u skladu s onima iz prethodnih 24-tjednih ispitivanja. Prethodna ispitivanja provedena su u bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine (ispitivanje 809-122, prethodilo ispitivanju 809-124), od 2 do 5 godina (ispitivanje 809-115, prethodilo ispitivanju 809-116) i dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanja 809-011 i 809-109, prethodila ispitivanju 809-110).

Opis odabranih nuspojava u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina

Hepatobilijarne nuspojave

Tijekom 24-tjednog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 u 58 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 809-011), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 5,3 %, 8,8 % odnosno 19,3 %. Razina ukupnog bilirubina ni u jednog bolesnika nije bila > 2 x GGN. Doziranje lumakaftora/ivakaftora održano je ili uspješno nastavljeno nakon privremenog prekida u svih bolesnika s povišenim transaminazama, osim u 1 bolesnika koji je trajno prekinuo liječenje.

Tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 u 204 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 809-109), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 1,0 %, 4,9 % odnosno 12,6 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom te 2,0 %, 3,0 % odnosno 7,9 % u bolesnika koji su primali placebo. Razina ukupnog bilirubina ni u jednog bolesnika nije bila > 2 x GGN. Dva bolesnika u skupini liječenoj lumakaftorom/ivakaftorom i dva bolesnika u skupini koja je primala placebo trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza.

Respiratorne nuspojave

Tijekom 24-tjednog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-011) u 58 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost početnog $ppFEV_1$ bila je 91,4), incidencija respiratornih nuspojava bila je 6,9 % (4/58).

Tijekom 24-tjednog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-109) u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost početnog $ppFEV_1$ bila je 89,8), incidencija respiratornih nuspojava bila je 18,4 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i 12,9 % u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom serije spirometrijskih mjerenja nakon primjene doze na početku liječenja opaženo je smanjenje $ppFEV_1$. U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom apsolutna promjena vrijednosti od one prije doze do vrijednosti 4 do 6 sati nakon doze iznosila je 1. dana -7,7 i 15. dana -1,3. To smanjenje koje je nastajalo nakon primjene doze povuklo se do 16. tjedna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lumakaftorom/ivakaftorom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

Nuspojave koje su nastajale povećanom incidencijom od ≥ 5 % u razdoblju supraterapijske doze u usporedbi s razdobljem terapijske doze bili su glavobolja, generalizirani osip i povišene transaminaze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za respiratorni sustav; ATK oznaka: R07AX30

Mehanizam djelovanja

Protein CFTR je kloridni kanal prisutan na površini epitelnih stanica mnogih organa. Mutacija *F508del* utječe na protein CFTR na više načina, a prvenstveno tako da uzrokuje nepravilnost u staničnoj obradi i prijenosu što smanjuje količinu CFTR-a na površini stanice. Mala količina F508del-CFTR-a koja dospije na površinu stanice ima malu vjerojatnost otvaranja kanala (nepravilna regulacija kanala). Lumakaftor je korektor CFTR-a koji djeluje izravno na F508del-CFTR kako bi poboljšao staničnu obradu i prijenos, čime se povećava količina funkcionalnog CFTR-a na površini stanice. Ivakaftor je pojačivač CFTR-a koji olakšava povećan prijenos klorida, povećavajući vjerojatnost otvaranja kanala CFTR proteina na površini stanice. Kombinirani učinak lumakaftora i ivakaftora sastoji se u povećanju količine i funkcije F508del-CFTR-a na površini stanice, što dovodi do povećanog prijenosa iona klorida. Točni mehanizmi kojima lumakaftor poboljšava staničnu obradu i prijenos F508del-CFTR-a, a ivakaftor pojačava F508del-CFTR, nisu poznati.

Farmakodinamički učinci

Učinci na koncentraciju klorida u znoju

Promjene u koncentraciji klorida u znoju kao odgovor na lumakaftor primijenjen sam ili u kombinaciji s ivakaftorom bile su procijenjene u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 2 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina. U tom ispitivanju, 10 bolesnika (homozigoti za mutaciju *F508del-CFTR*) završilo je primjenu samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati tijekom 28 dana, nakon čega je slijedio dodatak ivakaftora u dozi od 250 mg svakih 12 sati dodatnih 28 dana, a 25 bolesnika (homozigoti ili heterozigoti za *F508del*) završilo je s primjenom placeba. Terapijska razlika između primjene samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost promjene u koncentraciji klorida u znoju od početka ispitivanja do 28. dana, bila je statistički značajna na -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Terapijska razlika između primjene kombinacije lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost promjene u koncentraciji klorida u znoju od početka ispitivanja do 56. dana, bila je statistički značajna na -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

U ispitivanju 809-109 (vidjeti „Klinička djelotvornost i sigurnost“) u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del-CFTR*, terapijska razlika (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [LS]) između liječenja i placeba u apsolutnoj promjeni koncentracije klorida u znoju u 24. tjednu iznosila je -24,9 mmol/l (nominalni $P < 0,0001$). Terapijska razlika (srednja vrijednost dobivena LS metodom) između liječenja i placeba u prosječnoj apsolutnoj promjeni koncentracije klorida u znoju 15. dana i u 4. tjednu iznosila je -20,8 mmol/l (95 % CI: -23,4, -18,2; nominalni $P < 0,0001$).

Promjene u FEV_1

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina procijenjene su i promjene u vrijednosti $ppFEV_1$ kao odgovor na lumakaftor primijenjen sam ili u kombinaciji s ivakaftorom. Terapijska razlika između samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti $ppFEV_1$ iznosila je od početka ispitivanja do 28. dana -4,6 postotnih bodova (95 % CI: -9,6, 0,4), od početka ispitivanja do 56. dana 4,2 postotna boda (95 % CI: -1,3, 9,7) i od 28. do 56. dana (poslije dodavanja ivakaftora monoterapiji lumakaftorom) 7,7 postotnih bodova (95 % CI: 2,6, 12,8; statistički značajno).

Sniženje frekvencije srca

Tijekom 24-tjednih, placebom kontroliranih ispitivanja faze 3, oko 4 do 6 sati nakon doziranja na 1. dan i 15. dan bilo je opaženo maksimalno sniženje srednje vrijednosti frekvencije srca od 6 otkucaja po minuti u odnosu na početnu vrijednost. Nakon 15. dana, frekvencija srca nije bila praćena u razdoblju nakon doziranja u tim ispitivanjima. Od 4. tjedna, promjena u srednjoj vrijednosti frekvencije srca prije doziranja u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom kretala se u rasponu od 1 do 2 otkucaja po minuti ispod početne vrijednosti. Postotak bolesnika s vrijednostima frekvencije srca < 50 otkucaja po minuti tijekom liječenja iznosio je 11 % za bolesnike koji su primali lumakaftor/ivakaftor, u usporedbi s 4,9 % za bolesnike koji su primali placebo.

Elektrofiziologija srca

U kliničkom ispitivanju utjecaja lijeka na QT interval u kojem se procjenjivala primjena lumakaftora 600 mg jednom dnevno / ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i lumakaftora 1000 mg jednom dnevno / ivakaftora 450 mg svakih 12 sati nisu opažene značajne promjene QTc intervala ili krvnog tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju *F508del* na genu *CFTR* procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja provedena na 1108 klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom, u kojima je 737 bolesnika bilo randomizirano na primjenu doze lumakaftora/ivakaftora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala lumakaftor 600 mg jedanput na dan/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati, lumakaftor 400 mg svakih 12 sati/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati ili placebo. Bolesnici su uzimali ispitivani lijek s hranom koja sadrži masti kroz 24 tjedna, uz svoje propisano liječenje za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, alfa dornazu i hipertoničnu otopinu natrijevog klorida). Bolesnici iz tih ispitivanja bili su prikladni za prijelaz u slijepi nastavak ispitivanja.

U ispitivanju 809-103 procijenjeno je 549 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 25,1 godina) s postotkom predviđenog FEV_1 ($ppFEV_1$) na probiru između 40 i 90 (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku ispitivanja bila je 60,7 [raspon: od 31,1 do 94,0]). U ispitivanju 809-104 procijenjeno je 559 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 25,0 godina) u kojih je $ppFEV_1$ na probiru iznosio između 40 i 90 (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku ispitivanja bila je 60,5 [raspon: od 31,3 do 99,8]). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom kolonizacije organizmima kao što su *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus* ili oni koji su imali poremećene nalaze 3 ili više testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 puta GGN ili ukupni bilirubin ≥ 2 puta GGN).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je apsolutna promjena vrijednosti $ppFEV_1$ u 24. tjednu liječenja u odnosu na početnu vrijednost. Druge varijable djelotvornosti uključile su relativnu promjenu vrijednosti $ppFEV_1$ u odnosu na početnu, apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase u odnosu na početnu vrijednost, apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R (engl. *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*) u odnosu na početni, udio bolesnika koji je postigao relativnu promjenu od ≥ 5 % u odnosu na početnu u $ppFEV_1$ u 24. tjednu i broj plućnih egzacerbacija (uključujući one kojima je bila potrebna hospitalizacija ili i.v. liječenje antibioticima) do 24. tjedna.

U oba ispitivanja liječenje lumakaftorom/ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti $ppFEV_1$ (vidjeti tablicu 6). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti $ppFEV_1$ nastupila je brzo (15. dan) i zadržala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. U objedinjenim ispitivanjima 809-103 i 809-104, terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i

placeba za srednju vrijednost apsolutne promjene (95 % CI) u $ppFEV_1$ iznosila je 15. dana u odnosu na početnu vrijednost 2,51 postotnih bodova (P < 0,0001). Poboljšanja vrijednosti $ppFEV_1$ opažena su bez obzira na dob, težinu bolesti, spol i zemljopisnu regiju. U ispitivanja lumakaftora/ivakaftora faze 3 bio je uključen 81 bolesnik s $ppFEV_1 < 40$ na početku ispitivanja. Terapijska razlika u ovoj podskupini bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s vrijednošću $ppFEV_1 \geq 40$. U 24. tjednu, u objedinjenim ispitivanjima 809-103 i 809-104 terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba za srednju vrijednost apsolutne promjene (95 % CI) u $ppFEV_1$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 3,39 postotnih bodova (P = 0,0382) u bolesnika s $ppFEV_1 < 40$ i 2,47 postotnih bodova (P < 0,0001) u bolesnika s $ppFEV_1 \geq 40$.

Tablica 6: Sažeti prikaz primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju 809-103 i ispitivanju 809-104*

		Ispitivanje 809-103		**Ispitivanje 809-104**		**Objedinjeno (ispitivanja 809-103 i 809-104)**	
		Placebo (n = 184)	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 182)**	**Placebo (n = 187)**	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 187)**	**Placebo (n = 371)**	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 369)**
Apsolutna promjena $ppFEV_1$ u 24. tjednu (postotni bodovi)	Terapijska razlika	–	2,41 (P = 0,0003)†	–	2,65 (P = 0,0011)†	–	2,55 (P < 0,0001)
	Promjene unutar skupine	-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)
Relativna promjena $ppFEV_1$ u 24. tjednu (%)	Terapijska razlika	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Promjene unutar skupine	-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)
Apsolutna promjena indeksa tjelesne mase u 24. tjednu (kg/m^2)	Terapijska razlika	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Promjene unutar skupine	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)
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni u 24. tjednu (bodovi)	Terapijska razlika	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Promjene unutar skupine	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)

		Ispitivanje 809-103		Ispitivanje 809-104		Objedinjeno (ispitivanja 809-103 i 809-104)	
		Placebo (n = 184)	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 182)**	**Placebo (n = 187)**	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 187)**	**Placebo (n = 371)**	**LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 369)**
Udio bolesnika s relativnom promjenom $ppFEV_1$ od ≥ 5 % u 24. tjednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Omjer izgleda	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Broj plućnih egzacerbacija do 24. tjedna	Broj događaja (stopa u 48 tjedana)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Omjer stope	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

[*] U svakom ispitivanju, unutar svake aktivne terapijske skupine proveden je postupak hijerarhijskog testiranja za primarne i sekundarne mjere ishoda naspram placebu; za statističku značajnost u svakom je koraku trebalo postići vrijednost $P \leq 0,0250$, a svi prethodni testovi morali su ispunjavati tu razinu značajnosti.

[†] Pokazuje statističku značajnost potvrđenu postupkom hijerarhijskog testiranja.

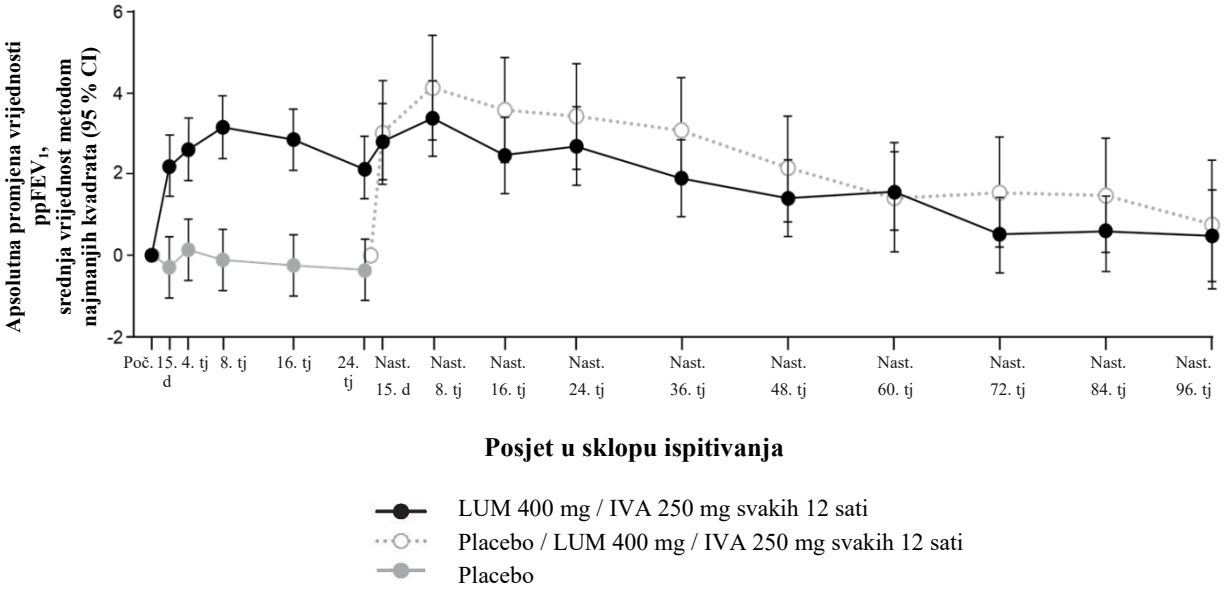
U 24. tjednu, udio bolesnika koji i dalje nije imao plućne egzacerbacije bio je značajno veći u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s placebom. U objedinjenoj analizi, stopa omjera egzacerbacija do 24. tjedna u ispitanika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; n = 369) bila je 0,61 (P < 0,0001), što je predstavljalo smanjenje od 39 % u odnosu na placebo. Stopa događaja na godinu, iskazana na godišnjoj razini kao 48 tjedana, bila je 0,70 u skupini koja je primala lumakaftor/ivakaftor, a 1,14 u skupini koja je primala placebo. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom značajno je smanjilo rizik od egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju naspram placebu za 61 % (omjer stope = 0,39, P < 0,0001; stopa događaja u 48 tjedana od 0,17 za lumakaftor/ivakaftor i 0,45 za placebo), a broj egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje intravenskim antibioticima smanjilo je za 56 % (omjer stope = 0,44, P < 0,0001; stopa događaja u 48 tjedana bila je 0,25 za lumakaftor/ivakaftor i 0,58 za placebo). Ti se rezultati nisu smatrali statistički značajnima unutar hijerarhije testiranja u pojedinačnim ispitivanjima.

Dugoročno prijelazno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti

Ispitivanje 809-105 bilo je multicentrični nastavak ispitivanja faze 3 s prijelazom ispitanika (engl. *rollover*) iz ispitivanja 809-103 i ispitivanja 809-104, provedeno na usporednim skupinama bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina. Cilj ovog nastavka ispitivanja bio je procijeniti sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 1108 bolesnika koji su u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 primali bilo koju terapiju, u ispitivanju 809-105 je 1029 (93 %) bolesnika aktivno liječeno (dozom lumakaftora 600 mg jedanput na dan/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati ili lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno 120 tjedana). U ovom nastavku ispitivanja, u primarnu analizu djelotvornosti uključeni su podaci prikupljeni do 72. tjedna u ispitivanju 809-105, a u analizu osjetljivosti podaci do 96. tjedna u ispitivanju 809-105.

Učinak koji se pokazao u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 održao se u odnosu na početne vrijednosti nakon dodatnih 96 tjedana u ispitivanju 809-105. U bolesnika koji su prebačeni s placeba na aktivno liječenje opažene su promjene slične onima u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 (vidjeti tablicu 6). Rezultati ispitivanja 809-105 prikazani su na slici 1 i u tablici 7.

Slika 1. Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti na svakom posjetu u sklopu ispitivanja†



† Iz ispitivanja 809-103, 809-104 i 809-105.

Tablica 7: Dugoročni učinak lumakaftora/ivakaftora u ispitivanju 809-105*

	Prijelaz s placeba na lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 176)**			**Lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 369)†**		
Početna vrijednost i mjera ishoda	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**P vrijednost**	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**P vrijednost**
Početni $ppFEV_1$‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Apsolutna promjena $ppFEV_1$ u odnosu na početnu vrijednost (postotni bodovi)						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Nastavak, 96. tjedan		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativna promjena $ppFEV_1$ (%) u odnosu na početnu vrijednost						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Nastavak, 96. tjedan		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Početna vrijednost i mjera ishoda	Prijelaz s placeba na lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 369)†		
	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)	P vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)	P vrijednost
Početni ITM (kg/m^2)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Apsolutna promjena vrijednosti ITM (kg/m^2) u odnosu na početnu						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Nastavak, 96. tjedan		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Početni rezultat CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Nastavak, 96. tjedan		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Broj plućnih egzacerbacija (događaja) ** † ***						
Broj događaja po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Broj događaja koji su zahtijevali hospitalizaciju po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Broj događaja koji su zahtijevali intravenske antibiotike po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Ukupno 82 % (421 od 516 prikladnih bolesnika) završilo je 72 tjedna u ovom ispitivanju; 42 % je završilo 96 tjedana. U većine bolesnika razlog prekida nije bila sigurnost primjene.

** U bolesnika koji su nastavili iz ispitivanja 809-103 i 809-104 (skupina koja je prebačena s placeba na lumakaftor/ivakaftor) ukupna izloženost bila je do 96 tjedana. Primjena liječenja u skupini koja je primala dozu lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati bila je sukladna preporučenom doziranju.

*** Stopa događaja po bolesnik-godini na godišnjoj razini bila je iskazana na temelju 48 tjedana.

† U bolesnika koji su nastavili iz ispitivanja 809-103 i 809-104 (skupina koja je primala lumakaftor/ivakaftor i nastavila primati lumakaftor/ivakaftor) ukupna izloženost bila je do 120 tjedana. Primjena liječenja u skupini koja je primala dozu lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati bila je sukladna preporučenom doziranju.

‡ Početni podaci za skupinu koja je s placeba prebačena na lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati bili su početni podaci u ispitivanju 809-105. Početni podaci za skupinu koja je primala lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati bili su početni podaci iz ispitivanja 809-103 i 809-104.

Ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Ispitivanje 809-102 bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2, provedeno u 125 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina koji su imali vrijednost $ppFEV_1$ od 40 do 90, uključivo, i mutaciju *F508del* na jednom alelu te na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor *in vitro*.

Bolesnici su primali lumakaftor/ivakaftor (n = 62) ili placebo (n = 63) osim svojega propisanog liječenja za cističnu fibrozu. Primarna mjera ishoda bila je poboljšanje plućne funkcije određeno kao srednja vrijednost apsolutne promjene vrijednosti $ppFEV_1$ izmjerena 56. dana u odnosu na početak ispitivanja. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom nije rezultiralo značajnim poboljšanjem vrijednosti $ppFEV_1$ u odnosu na placebo u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* (terapijska razlika 0,60 [P = 0,5978]) ni značajnim poboljšanjim indeksa tjelesne mase ili težine (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Ispitivanje 809-109 bilo je 24-tjedno, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 u 204 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi: 8,8 godina). U ispitivanju 809-109 procijenjeni su ispitanici s indeksom klirensa pluća (engl. *lung clearance index*, $LCI_{2,5}$) ≥ 7,5 na početnom probirnom pregledu (srednja vrijednost $LCI_{2,5}$ na početku 10,28 [raspon: od 6,55 do 16,38]) i $ppFEV_1$ ≥ 70 na probiru (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku 89,8 [raspon: od 48,6 do 119,6]). Uz liječenje koje im je bila propisano za cističnu fibrozu, bolesnici su primali i lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 103) ili placebo (n = 101). Bolesnici koji su imali 2 ili više abnormalnih nalaza testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 puta GGN), ALT ili AST > 5 puta GGN ili ukupni bilirubin > 2 puta GGN bili su isključeni.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je apsolutna promjena $LCI_{2,5}$ od početka do 24. tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna (vidjeti Farmakodinamički učinci), apsolutnu promjenu indeksa tjelesne mase (ITM) od početka do 24. tjedna, te apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R od početka do 24. tjedna. Ti su rezultati prikazani u tablici 8 u nastavku:

Tablica 8: Sažetak primarne i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju 809-109

		Placebo (n = 101)	**LUM 200 mg/IVA 250 mg svakih 12 sati (n = 103)**
Primarna mjera ishoda			
Apsolutna promjena indeksa klirensa iz pluća ($LCI_{2,5}$) od početka ispitivanja do 24. tjedna	Terapijska razlika	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Promjena unutar skupine	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Ključne sekundarne mjere ishoda*			
Apsolutna promjena u ITM-u u 24. tjednu (kg/m^2)	Terapijska razlika	–	0,11 (P = 0,2522)
	Promjena unutar skupine	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)

Apsolutna promjena u rezultatu respiratorne domene CFQ-R do 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika	–	2,5 (P = 0,0628)
	Promjena unutar skupine	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Ispitivanje je obuhvatilo ključne sekundarne i druge sekundarne mjere ishoda.

Kao klinički značajna druga sekundarna mjera ishoda procijenjen je i postotak predviđenog FEV_1. U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, terapijska razlika prema apsolutnoj promjeni $ppFEV_1$ od početka do 24. tjedna bila je 2,4 (P = 0,0182).

Bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina iz ispitivanja 809-011 i ispitivanja 809-109 uključeni su u multicentrični nastavak ispitivanja faze 3 s prijelazom bolesnika (ispitivanje 809-110). Svrha toga nastavka ispitivanja bila je procjena sigurnosti i djelotvornosti dugoročnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 262 bolesnika koji su u ispitivanju 809-011 ili ispitivanju 809-109 primali bilo koju terapiju, za njih 239 (91 %) je u nastavku ispitivanja određena doza i oni su primali aktivnu terapiju (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina primali su lumakaftor u dozi od 200 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; bolesnici u dobi ≥ 12 godina primali su lumakaftor 400 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno 120 tjedana) (vidjeti dio 4.8). Rezultati sekundarne mjere djelotvornosti i broja događaja plućne egzacerbacije po bolesnik-godini prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Dugoročni učinci lumakaftora/ivakaftora u ispitivanju 809-110

	Prijelaz s placeba na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		**Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)***	
Početna vrijednost i mjera ishoda	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**
	n = 101		n = 128	
Početni $LCI_{2,5}$‡ **	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Apsolutna promjena $LCI_{2,5}$ u odnosu na početnu vrijednost				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Početni ITM (kg/m^2)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Apsolutna promjena vrijednosti ITM (kg/m^2) u odnosu na početnu				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Početni rezultat CFQ-R‡ u respiratornoj domeni (bodovi)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

Početna vrijednost i mjera ishoda	Prijelaz s placeba na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)
Broj plućnih egzacerbacija (događaja) (ispitivanje 809-109 FAS i ROS)†				
Broj događaja po bolesnik-godini (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Ispitanici koji su primali placebo u ispitivanju 809-109 (n = 96) i prešli na aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (P-L/I). Ispitanici koji su primali LUM/IVA u bilo kojem prethodnom ispitivanju [ispitivanje 809-011 (n = 49) ili u ispitivanju 809-109 (n = 94)] i nastavili aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (L/I-L/I).
‡ U obje skupine (P-L/I i L/I-L/I) početna je vrijednost bila ona iz ispitivanja 809-011 i ispitivanja 809-109 (prethodno ispitivanje), a odgovarajući „n“ odnosi se na skup za analizu u prethodnom ispitivanju.
**Podispitivanje LCI uključivalo je 117 ispitanika iz skupine L/I-L/I i 96 ispitanika iz skupine P-L/I.
† FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup za analizu (n = 103) uključuje ispitanike koji su primali L/I u ispitivanju 809-109 i u ispitivanju 809-110, ocijenjene tijekom kumulativnog razdoblja ispitivanja za L/I; ROS (engl. *rollover set*) = skup za prijelaz u drugo ispitivanje (n = 96) uključuje ispitanike koji su primali placebo u ispitivanju 809-109 i L/I u ispitivanju 809-110, ocijenjeno tijekom trenutačnog razdoblja ispitivanja u ispitivanju 809-110.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orkambi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za cističnu fibrozu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost (AUC) lumakaftoru približno je 2 puta viša u zdravih odraslih dobrovoljaca u usporedbi s izloženošću u bolesnika s cističnom fibrozom. Izloženost ivakaftoru slična je u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon doziranja dvaput na dan, koncentracije lumakaftora i ivakaftora u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su u zdravih ispitanika u većini slučajeva nakon približno 7 dana liječenja, uz omjer nakupljanja lumakaftora od približno 1,9. Izloženost ivakaftoru u stanju dinamičke ravnoteže niža je nego 1. dana zbog indukcijskog učinka lumakaftora na CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Nakon peroralne primjene lumakaftora 400 mg svakih 12 sati/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati u stanju sitosti, srednje vrijednosti (±SD) u stanju dinamičke ravnoteže za AUC_{0-12h} i C_{max} bile su 198 (64,8) μg·h/ml odnosno 25,0 (7,96) μg/ml za lumakaftor, a 3,66 (2,25) μg·h/ml odnosno 0,602 (0,304) μg/ml za ivakaftor. Nakon peroralne primjene samo ivakaftora u dozi od 150 mg svakih 12 sati u stanju sitosti, srednje vrijednosti (±SD) u stanju dinamičke ravnoteže za AUC_{0-12h} i C_{max} bile su 9,08 (3,20) μg·h/ml odnosno 1,12 (0,319) μg/ml.

Apsorpcija

Nakon primjene ponovljenih peroralnih doza lumakaftora, izloženost lumakaftoru obično se povećavala proporcionalno dozi u rasponu od 50 mg do 1000 mg svaka 24 sata. Kada se lumakaftor davao uz hranu koja sadrži masti, izloženost lumakaftoru povećala se približno 2,0 puta u odnosu na stanja natašte. Medijan (raspon) T_{max} lumakaftora iznosi približno 4,0 sata (2,0; 9,0) u stanju sitosti. Nakon primjene ponovljenih peroralnih doza ivakaftora u kombinaciji s lumakaftorom, izloženost ivakaftoru obično se povećavala s dozom od 150 mg svakih 12 sati do 250 mg svakih 12 sati. Izloženost ivakaftoru primijenjenom u kombinaciji s lumakaftorom povećala se približno 3 puta kada se ta kombinacija davala zdravim dobrovoljcima s hranom koja sadrži masti. Stoga se

lumakaftor/ivakaftor mora primjenjivati s hranom koja sadrži masti. Medijan (raspon) T_{max} ivakaftora iznosi približno 4,0 sata (2,0; 6,0) u stanju sitosti.

Distribucija

Približno 99 % lumakaftora vezano je za proteine plazme, prvenstveno albumin. Nakon peroralne primjene doze od 400 mg svakih 12 sati u bolesnika s cističnom fibrozom u stanju sitosti, procijenjeni tipični prividni volumen distribucije [koeficijent varijacije kao postotak (CV)] bio je za središnji odjeljak 23,5 l (48,7 %), a za periferni odjeljak 33,3 l (30,5 %).

Približno 99 % ivakaftora vezano je za proteine plazme, prvenstveno za alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Nakon peroralne primjene ivakaftora u dozi od 250 mg svakih 12 sati u kombinaciji s lumakaftorom, procijenjeni tipični prividni volumen distribucije (CV) za središnji odjeljak bio je 95,0 l (53,9 %), a za periferni odjeljak 201 l (26,6 %).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je lumakaftor supstrat proteina rezistencije raka dojke (BCRP).

Biotransformacija

Lumakaftor se ne metabolizira opsežno u ljudi, s tim da se većina lumakaftora izluči stolicom u nepromijenjenom obliku. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se lumakaftor metabolizira uglavnom oksidacijom i glukuronidacijom.

Ivakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se metabolizam ivakaftora prvenstveno odvija putem enzima CYP3A. M1 i M6 dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1 ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6 ima manje od jedne pedesetine jačine ivakaftora i ne smatra se farmakološki aktivnim.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, veći dio lumakaftora (51 %) eliminira se stolicom u nepromijenjenom obliku. Mokraćom se izlučila zanemariva količina lumakaftora u obliku neizmijenjenog lijeka. Prividni terminalni poluvijek iznosi približno 26 sati. U bolesnika s cističnom fibrozom, tipični prividni klirens CL/F (CV) lumakaftora procijenjen je na 2,38 l/h (29,4 %).

Nakon peroralne primjene samo ivakaftora, većina ivakaftora (87,8 %) eliminira se stolicom poslije metaboličke konverzije. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u neizmijenjenom obliku. U zdravih ispitanika poluvijek ivakaftora primijenjenog s lumakaftorom iznosi približno 9 sati. U bolesnika s cističnom fibrozom, tipični prividni klirens CL/F (CV) ivakaftora primijenjenog u kombinaciji s lumakaftorom procijenjen je na 25,1 l/h (40,5 %).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza lumakaftora/ivakaftora tijekom 10 dana, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat od 7 do 9) izloženost je bila veća (AUC_{0-12h} za približno 50 % a C_{max} za približno 30 %) u usporedbi sa zdravim ispitanicima s kojima su se podudarali u demografskim podacima. Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, rezultat 5 do 6) na farmakokinetiku lumakaftora davanog u kombinaciji s ivakaftorom nije ispitan, ali očekuje se povećanje izloženosti manje od 50 %.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 do 15), ali očekuje se da bi izloženost bila veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike lumakaftora/ivakaftora nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju farmakokinetike samo lumakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina lumakaftora i njegovih metabolita (samo 8,6 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, s tim da je 0,18 % izlučeno kao neizmijenjena ishodišna tvar). U ispitivanju farmakokinetike samo ivakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći). Analiza populacijske farmakokinetike klirensa naspram klirensa kreatinina ne pokazuje trend promjene u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu procijenjene.

Spol

Učinak spola na farmakokinetiku lumakaftora procijenjen je na temelju podataka analize populacijske farmakokinetike dobivenih iz kliničkih ispitivanja lumakaftora kada je primjenjivan u kombinaciji s ivakaftorom. Rezultati ne pokazuju klinički važnu razliku u farmakokinetičkim parametrima za lumakaftor ili ivakaftor između muškaraca i žena. Nisu potrebne prilagodbe doze na temelju spola.

Pedijatrijska populacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, utvrđeno je da je izloženost u odraslih i pedijatrijskoj populaciji slična, kao što je prikazano u tablici 10.

Tablica 10: Srednja vrijednost (SD) izloženosti lumakaftoru i ivakaftoru po dobnoj skupini

Dobna skupina	Doza	Srednja vrijednost (SD) AUC_{ss} (µg·h/ml) lumakaftora	Srednja vrijednost (SD) AUC_{ss} (µg·h/ml) ivakaftora
Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Bolesnici u dobi od 18 i više godina	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lumakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena specifična ispitivanja kojima bi se procijenio fototoksični potencijal lumakaftora; međutim, procjena raspoloživih nekliničkih i kliničkih podataka ne ukazuje da je fototoksičnost vjerojatna.

Ivakaftor

U ispitivanjima ponovljene doze učinci su opaženi samo pri izloženostima koje su se smatrale dovoljno većima (> 25 puta za miševe, > 45 puta za štakore i > 35 puta za pse) od najveće izloženosti u ljudi za ivakaftor kada se primjenjuje kao Orkambi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku

primjenu. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti.

Sigurnosna farmakologija

Ivakaftor je uzrokovao o koncentraciji ovisan inhibicijski učinak na hERG kanalom (engl. *human ether-a-go-go related gene*) posredovan spori protok, uz IC_{15} od 5,5 μM, što je usporedivo s C_{max} (1,5 μM) za ivakaftor pri terapijskoj dozi lumakaftora/ivakaftora. Međutim, u telemetrijskom ispitivanju u pasa nije opaženo da je ivakaftor izazvao produženje QT intervala kod primjene jednokratnih doza do 60 mg/kg ili u mjerenjima EKG-a u ispitivanjima ponovljene doze u pasa u trajanju do 1 godine pri razini doze od 60 mg/kg na dan (C_{max} nakon 365 dana = 36,2 do 47,6 μM). Ivakaftor je u pasa proizveo o dozi ovisno, ali prolazno povišenje parametara krvnog tlaka kad se davao u obliku jednokratnih peroralnih doza do najviše 60 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor nije pokazao teratogene učinke peroralno primijenjen skotnim ženkama štakora i kunića tijekom faze organogeneze fetalnog razvoja u dozama koje su bile približno 7 (izloženost ivakaftoru i metabolitima), odnosno 46 puta veće od izloženosti ivakaftoru u ljudi pri terapijskoj dozi lumakaftora/ivakaftora. U dozama koje su bile toksične za skotne ženke štakora, ivakaftor je prouzročio sniženje tjelesne težine fetusa, povećanu incidenciju varijacija u obliku cervikalnih rebara, hipoplastičnih rebara i valovitih rebara te nepravilnosti prsne kosti uključujući spajanja. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Ivakaftor je smanjio indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora u dozi od 200 mg/kg na dan (pri čemu su izloženosti približno 11, odnosno 7 puta veće od onih kod najveće preporučene doze u ljudi za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita, ekstrapoliranih iz izloženosti 90. dana pri 150 mg/kg na dan u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze i 17. dana gestacije u pilot ispitivanju embriofetalnog razvoja provedenom za tu životinjsku vrstu) kad su ženke primale tu dozu prije i tijekom rane faze skotnosti. Nisu opaženi učinci na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki pri dozi ≤ 100 mg/kg na dan (pri čemu su izloženosti približno 8 odnosno 5 puta veće od onih kod najveće preporučene doze u ljudi za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita, ekstrapoliranih iz izloženosti 90. dana pri 100 mg/kg na dan u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze i izloženosti 17. dana gestacije u ispitivanju embriofetalnog razvoja provedenom za tu životinjsku vrstu). Opaženo je da ivakaftor prolazi kroz placentu kod gravidnih ženki štakora i kunića.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor nije uzrokovao razvojne defekte u potomstva skotnih ženki štakora koje su ga primale peroralno u dozi od 100 mg/kg na dan od trudnoće, u vrijeme okota, pa do prestanka sisanja (izloženosti su bile približno 4 puta izloženosti za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita). Doze iznad 100 mg/kg na dan rezultirale su vrijednostima indeksa preživljenja i laktacije koje su iznosile 92 % odnosno 98 % kontrolnih vrijednosti, kao i smanjenjem tjelesne težine mladunčadi.

Mladunčad

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su primali ivakaftor u dozi 0,32 puta većoj od najveće preporučene doze u ljudi na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima, kada se primjenjivao s lumakaftorom kao Orkambi. Katarakte nisu bile opažene u fetusa ženki štakora liječenih tijekom faze organogeneze u fetalnom razvoju, u mladunčadi štakora izloženih u određenoj mjeri putem ingestije mlijeka prije prestanka sisanja ili u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze s ivakaftorom. Nije poznata moguća važnost ovih nalaza za ljude.

Lumakaftor i ivakaftor

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koja su uključivala istodobnu primjenu lumakaftora i ivakaftora nisu otkrila posebnu opasnost za ljude u smislu moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
povidon (K30)
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (3350)
talk
carmine (E120)
brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
indigo carmine aluminium lake (E132)

Tinta za označivanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol
amonijak, koncentrirana otopina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete

3 godine

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister koji se sastoji od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / polivinilklorida (PVC) zatvoren aluminijskom folijom s podlogom od papira.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete

Pakiranje sadrži 112 (4 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

Višestruka pakiranja sa 112 (4 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenoga 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici
Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici
Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 75 mg lumakaftora (lumacaftorum) i 94 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 100 mg lumakaftora (lumacaftorum) i 125 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 150 mg lumakaftora (lumacaftorum) i 188 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule

Bijele do gotovo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Orkambi granule indicirane su za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 1 i više godina koja su homozigoti za mutaciju *F508del* gena koji je transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator,* CFTR) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Orkambi smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, mora se napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se potvrdilo postojanje mutacije *F508del* na oba alela gena *CFTR*.

Doziranje

Tablica 1: Preporuke za doziranje u bolesnika u dobi od 1 i više godina

Dob	Tjelesna težina	Jačina	Doza (svakih 12 sati)	
			ujutro	navečer
1 do < 2 godine	od 7 kg do < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrećica	1 vrećica
	od 9 kg do < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrećica	1 vrećica
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrećica	1 vrećica
2 do 5 godina	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrećica	1 vrećica
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrećica	1 vrećica
6 i više godina	Za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Orkambi tablete			

Bolesnici mogu započeti s liječenjem bilo koji dan u tjednu.

Ovaj lijek treba uzimati s hranom koja sadrži masti. Obrok ili međuobrok koji sadrži masti treba konzumirati neposredno prije ili odmah poslije primjene doze (vidjeti dio 5.2).

Propuštena doza

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 6 sati, planiranu dozu treba uzeti s hranom koja sadrži masti. Ako je prošlo više od 6 sati, bolesniku se mora savjetovati da pričeka do sljedeće planirane doze. Ne smije se uzeti dvostruku dozu kako bi se nadoknadilo zaboravljenu dozu.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A

Kada se započinje liječenje inhibitorima CYP3A u bolesnika koji već uzimaju Orkambi, nije potrebna prilagodba doze. Međutim, kada se s liječenjem započinje u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A, u prvom tjednu liječenja treba smanjiti dozu na jednu vrećicu koja se uzima svaki drugi dan, kako bi se uzeo u obzir indukcijski učinak lumakaftora u stanju dinamičke ravnoteže. Poslije toga razdoblja treba nastaviti s preporučenom dnevnom dozom (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Početak liječenja u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A

Dob	Tjelesna težina	Jačina	1. tjedan liječenja	Od 2. tjedna nadalje
1 do < 2 godine	od 7 kg do < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrećica svaki drugi dan, tj. 1., 3., 5. i 7. dana	od 8. dana nadalje doza treba odgovarati preporučenoj dnevnoj dozi
	od 9 kg do < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
2 do 5 godina	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
6 i više godina	Za daljnje informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Orkambi tablete.			

Ako se liječenje prekine na dulje od tjedan dana i zatim ponovno započne za vrijeme primjene jakih inhibitora CYP3A, dozu treba smanjiti na jednu vrećicu koja se uzima svaki drugi dan u prvom tjednu

ponovno započetog liječenja (vidjeti tablicu 2). Poslije toga razdoblja treba nastaviti s preporučenom dnevnom dozom (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). Bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) preporučuje se smanjenje doze.

Nema iskustva s primjenom lijeka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), ali očekuje se da će izloženost biti veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga, nakon procjene rizika i koristi liječenja, Orkambi se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora oprezno primjenjivati u sniženoj dozi (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Za prilagodbu doze bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre vidjeti tablicu 3.

Tablica 3: Preporuke za prilagodbu doze bolesnicima s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

<table>
<tr><th rowspan="2">Dob</th><th rowspan="2">Tjelesna težina</th><th rowspan="2">Jačina</th><th colspan="2">Umjereno (Child-Pugh stadij B)</th><th colspan="2">Teško (Child-Pugh stadij C)</th></tr>
<tr><th>ujutro</th><th>navečer</th><th>ujutro</th><th>navečer</th></tr>
<tr><td rowspan="3">1 do < 2 godine</td><td>od 7 kg do < 9 kg</td><td>lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg</td><td rowspan="5">1 vrećica oralnih granula na dan</td><td rowspan="5">1 vrećica oralnih granula svaki drugi dan</td><td rowspan="5">1 vrećica oralnih granula na dan ili rjeđe od toga*</td><td rowspan="5">bez primjene doze</td></tr>
<tr><td>od 9 kg do < 14 kg</td><td>lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg</td></tr>
<tr><td>≥ 14 kg</td><td>lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">2 do 5 godina</td><td>< 14 kg</td><td>lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg</td></tr>
<tr><td>≥ 14 kg</td><td>lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg</td></tr>
</table>

*Interval doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Orkambi u djece mlađe od 1 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Jedna vrećica je samo za jednokratnu uporabu.

Sav sadržaj jedne vrećice s granulama treba pomiješati s jednom čajnom žličicom (5 ml) meke hrane ili tekućine primjerene dobi djeteta te se sva mješavina mora progutati. Primjeri meke hrane ili tekućina uključuju kašicu od voća ili povrća, jogurt s okusom, pire od jabuka, vodu, mlijeko, majčino mlijeko, mliječne formule za dojenčad ili sok. Hrana ili tekućina mora biti na sobnoj temperaturi ili nižoj. Pokazalo se da je lijek nakon miješanja s hranom ili tekućinom stabilan jedan sat i stoga mješavinu treba uzeti u tom roku.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR*

Kombinacija lumakaftor/ivakaftor nije učinkovita u bolesnika s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju *F508del*, a na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor *in vitro* (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici s cističnom fibrozom koji imaju mutaciju III. klase gena *CFTR* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala

Kombinacija lumakaftor/ivakaftor nije ispitana u bolesnika s cističnom fibrozom koji na jednom alelu imaju mutaciju III. klase (engl. *gating mutation*) gena *CFTR* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala, s mutacijom ili bez mutacije *F508del* na drugom alelu. Budući da je izloženost ivakaftoru vrlo značajno smanjena kada se primjenjuje u kombinaciji s lumakaftorom, lumakaftor/ivakaftor se ne smije primjenjivati u tih bolesnika.

Respiratorne nuspojave

Respiratorne nuspojave (npr. nelagoda u prsištu, dispneja, bronhospazam i poremećeno disanje) bile su češće za vrijeme započinjanja liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. U bolesnika s postotkom predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1. sekundi ($ppFEV_1$) < 40 češće su opaženi ozbiljni respiratorni događaji koji mogu dovesti do prekida primjene lijeka. Zbog ograničenog kliničkog iskustva s bolesnicima u kojih je $ppFEV_1$ < 40, preporučuje se dodatno praćenje tih bolesnika za vrijeme započinjanja liječenja (vidjeti dio 4.8). U nekih je bolesnika nakon početka liječenja lumakaftorom/ivakaftorom opaženo i prolazno smanjenje FEV_1. Nema iskustva sa započinjanjem liječenja lumakaftorom/ivakaftorom u bolesnika s plućnom egzacerbacijom pa se započinjanje liječenja u bolesnika s plućnom egzacerbacijom ne preporučuje.

Učinak na krvni tlak

U nekih bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom opažen je povišen krvni tlak. Tijekom liječenja, krvni tlak treba periodički pratiti u svih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s uznapredovalom bolešću jetre

U bolesnika s cističnom fibrozom mogu biti prisutni poremećaji funkcije jetre, uključujući uznapredovalu bolest jetre. Zabilježeno je pogoršanje funkcije jetre u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre. Dekompenzacija jetrene funkcije, uključujući zatajenje jetre koje je dovelo do smrtnog ishoda, zabilježena je u bolesnika s cističnom fibrozom i već prisutnom cirozom s portalnom hipertenzijom koji su primali lumakaftor/ivakaftor. Lumakaftor/ivakaftor se mora primjenjivati oprezno u bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre, te samo ako se očekuje da će koristi primjene biti veće od rizika. Ako se u tih bolesnika primjenjuje lumakaftor/ivakaftor, mora ih se pažljivo pratiti nakon započetog liječenja, a dozu treba smanjiti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Hepatobilijarne nuspojave

Povišene vrijednosti transaminaza često su zabilježene u bolesnika s cističnom fibrozom koji uzimaju lumakaftor/ivakaftor. U nekim slučajevima ta su povišenja povezana s istodobnim povišenjima ukupnog bilirubina u serumu. Povišenje transaminaza češće je bilo opaženo u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika. U pedijatrijskih bolesnika je među kohortama različite dobi, povišenje transaminaza bilo opaženo češće u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina nego u onih u dobi od 6 do manje od 12 godina (vidjeti dio 4.8).

Budući da se povezanost s oštećenjem jetre ne može isključiti, prije nego što se započne liječenje lumakaftorom/ivakaftorom preporučuju se procjene testova jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin), i to svaka 3 mjeseca tijekom prve godine liječenja, a nakon toga jednom godišnje. U bolesnika s povišenim vrijednostima ALT, AST ili bilirubina u anamnezi, potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije.

U slučaju značajnih povišenja ALT-a ili AST-a, bez obzira na to je li bilirubin povišen ili ne (ili ALT ili AST > 5 x iznad gornje granice normale [GGN], ili ALT ili AST > 3 x GGN s bilirubinom > 2 x GGN i/ili klinički prisutnom žuticom), primjenu lumakaftora/ivakaftora potrebno je prekinuti, a laboratorijske testove pažljivo pratiti sve dok se poremećene vrijednosti ne riješe. Potrebno je temeljito istražiti moguće uzroke i u bolesnika pomno pratiti kliničke pokazatelje progresije. Nakon što se povišene transaminaze snize, potrebno je razmotriti koristi i rizike od nastavka primjene doze (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, obično s nastupom unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti (vidjeti dio 4.8). U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju te na to da odmah zatraže savjet liječnika ako se ti simptomi pojave.

Interakcije s lijekovima

Supstrati enzima CYP3A

Lumakaftor je jaki induktor enzima CYP3A. Ne preporučuje se istodobna primjena s osjetljivim supstratima CYP3A ili supstratima CYP3A s uskim terapijskim indeksom (vidjeti dio 4.5).

Na hormonsku kontracepciju, uključujući oralnu, injekcijsku, transdermalnu i kontracepcijske implantate, ne smije se oslanjati kao na učinkovitu metodu kontracepcije kada se primjenjuje istodobno s lijekom Orkambi (vidjeti dio 4.5).

Jaki induktori CYP3A

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (npr. rifampicinom, gospinom travom [*Hypericum perforatum*]) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez kod primjene lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Katarakta

Slučajevi zamućenja leće koja nisu prirođena, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i monoterapijom ivakaftorom. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati ivakaftoru ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3). U pedijatrijskih bolesnika koji započinju liječenje lumakaftorom/ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja.

Bolesnici nakon presađivanja organa

Lumakaftor/ivakaftor nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s imunosupresivima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju izloženosti i indiciranih doza, smatra se da je profil interakcija isti za sve jačine i farmaceutske oblike.

Kada se daju kao monoterapija, lumakaftor je jaki induktor CYP3A, a ivakaftor slabi inhibitor CYP3A. Postoji mogućnost da drugi lijekovi utječu na lumakaftor/ivakaftor kada se istodobno primjenjuju, a isto tako i da lumakaftor/ivakaftor utječe na druge lijekove.

Mogući utjecaj drugih lijekova na lumakaftor/ivakaftor

Inhibitori CYP3A

Istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, nije utjecala na izloženost lumakaftoru, ali je povećala izloženost ivakaftoru 4,3 puta. Zbog indukcijskog učinka lumakaftora na CYP3A, u stanju dinamičke ravnoteže se ne očekuje da neto izloženost ivakaftoru, kada se primjenjuje istodobno s inhibitorom CYP3A, premaši onu postignutu kada se daje bez lumakaftora u dozi od 150 mg svakih 12 sati, što je odobrena doza monoterapije ivakaftorom.

Prilagodba doze nije potrebna kada se primjena inhibitora CYP3A započinje u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor. Međutim, kada se primjena lumakaftora/ivakaftora započinje u bolesnika koji uzimaju jake inhibitore CYP3A, dozu je potrebno prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kada se primjenjuju s umjerenim ili slabim inhibitorima CYP3A.

Induktori CYP3A

Istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, minimalno je utjecala na izloženost lumakaftoru, ali je smanjila izloženost ivakaftoru (AUC) za 57 %. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora i jakih induktora CYP3A (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kada se primjenjuju s umjerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Mogući utjecaj lumakaftora/ivakaftora na druge lijekove

Supstrati CYP3A

Lumakaftor je jaki induktor CYP3A. Ivakaftor je slabi inhibitor CYP3A kada se daje kao monoterapija. Očekuje se da je neto učinak liječenja lumakaftorom/ivakaftorom jaka indukcija CYP3A. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora sa supstratima CYP3A može smanjiti izloženost tim supstratima (vidjeti dio 4.4).

Supstrati P-gp-a

In vitro ispitivanja pokazala su da lumakaftor ima sposobnost i inhibirati i inducirati P-gp. Nadalje, kliničko ispitivanje monoterapije ivakaftorom pokazalo je da je ivakaftor slabi inhibitor P-gp-a. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora sa supstratima P-gp-a (npr. digoksin) može promijeniti izloženost ovim supstratima.

Supstrati CYP2B6 i CYP2C

Interakcija sa supstratima CYP2B6 i CYP2C nije ispitana *in vivo*. *In vitro* ispitivanja ukazuju na to da lumakaftor ima sposobnost inducirati CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19; međutim, *in vitro* je opažena i inhibicija CYP2C8 i CYP2C9. Osim toga, *in vitro* ispitivanja ukazuju na to da ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Stoga istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora može promijeniti (tj. ili povećati ili smanjiti) izloženost supstratima CYP2C8 i CYP2C9, smanjiti izloženost supstratima CYP2C19 i znatno smanjiti izloženost supstratima CYP2B6.

Moguće interakcije lumakaftora/ivakaftora s prijenosnicima

In vitro pokusi pokazuju da je lumakaftor supstrat proteina rezistencije raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Istodobna primjena lijeka Orkambi s lijekovima koji inhibiraju BCRP može povećati koncentraciju lumakaftora u plazmi. Lumakaftor inhibira prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 i 3. Lumakaftor i ivakaftor su inhibitori BCRP-a. Istodobna primjena lijeka Orkambi s lijekovima koji su supstrati za prijenos putem OAT1/3 i BCRP-a može povisiti koncentracije tih lijekova u plazmi. Lumakaftor i ivakaftor nisu inhibitori prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 i prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 1 i 2. Ivakaftor nije inhibitor prijenosnika OAT1 i OAT3.

Ustanovljene i druge potencijalno značajne interakcije

Tablica 4 prikazuje ustanovljen ili predviđen učinak lumakaftora/ivakaftora na druge lijekove ili učinak drugih lijekova na lumakaftor/ivakaftor. Informacije navedene u tablici 4 većinom su dobivene u ispitivanjima *in vitro*. Preporuke navedene pod naslovom „Klinička napomena“ u tablici 4 temelje se na ispitivanjima interakcija, kliničkoj značajnosti ili predviđenim interakcijama zbog puteva eliminacije. Interakcije koje imaju najveći klinički značaj navedene su prve.

Tablica 4: Ustanovljene i druge potencijalno značajne interakcije - preporuke doza kad se lumakaftor/ivakaftor primjenjuje s drugim lijekovima

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	**Učinak**	**Klinička napomena**
Lijekovi od najvećeg kliničkog značaja koji se primjenjuju istodobno		
Antialergici:		
montelukast	↔ LUM, IVA	

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
	↓ montelukast zbog indukcije CYP3A/2C8/2C9 lumakaftorom	Ne preporučuje se prilagodba doze za montelukast. Kada se primjenjuje istodobno s lumakaftorom/ivakaftorom, potrebno je odgovarajuće kliničko praćenje kako je prikladno. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost montelukastu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
feksofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ feksofenadin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Može biti potrebna prilagodba doze feksofenadina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost feksofenadinu.
Antibiotici:		
klaritromicin, telitromicin	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A klaritromicinom, telitromicinom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se započinje s primjenom klaritromicina ili telitromicina u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor.
	↓ klaritromicin, telitromicin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Dozu lumakaftora/ivakaftora treba smanjiti na jednu vrećicu svaki drugi dan u prvom tjednu liječenja kada se započinje s primjenom lumakaftora/ivakaftora u bolesnika koji već uzimaju klaritromicin ili telitromicin. Potrebno je razmotriti zamjenu za te antibiotike, kao što je azitromicin. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost klaritromicinu i telitromicinu, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
eritromicin	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A eritromicinom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se primjenjuje istodobno s eritromicinom.
	↓ eritromicin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Potrebno je razmotriti zamjenu za eritromicin, kao što je azitromicin. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost eritromicinu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Antikonvulzivi:		
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A ovim antikonvulzivima	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenitoin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antikonvulzivima. Izloženost ivakaftoru i antikonvulzivima može biti značajno smanjena, što može oslabiti djelotvornost obiju djelatnih tvari.
Antimikotici:		
itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A ovim antimikoticima	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se s primjenom tih antimikotika započinje u bolesnika koji već uzimaju lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Kada se s primjenom lumakaftora/ivakaftora započinje u bolesnika koji već uzimaju ove antimikotike, u prvom tjednu liječenja dozu lumakaftora/ivakaftora treba smanjiti na jednu vrećicu svaki drugi dan.
	↓ posakonazol zbog indukcije UGT-a lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antimikoticima. Ako su takvi lijekovi neophodni, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih probojnih gljivičnih infekcija. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost ovim antimikoticima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA zbog inhibicije CYP3A flukonazolom	Ne preporučuje se prilagodba doze lumakaftora/ivakaftora kada se primjenjuje istodobno s flukonazolom.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
	↓ flukonazol zbog indukcije lumakaftorom; flukonazol se uklanja prvenstveno izlučivanjem putem bubrega kao neizmijenjeni lijek; međutim, uz primjenu jakih induktora opaženo je umjereno smanjenje izloženosti flukanazolu	Može biti potrebna viša doza flukonazola da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost flukonazolu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
Protuupalni lijekovi:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen zbog indukcije CYP3A/2C8/2C9 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza ibuprofena da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost ibuprofenu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
Antimikobakterijski lijekovi:		
rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A antimikobakterijskim lijekovima	
	↓ rifabutin zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim antimikobakterijskim lijekovima. Izloženost ivakaftoru će se smanjiti, što može oslabiti djelotvornost lumakaftora/ivakaftora. Može biti potrebna viša doza rifabutina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost rifabutinu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.
	↔ rifampicin, rifapentin	

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Benzodiazepini:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim benzodiazepinima. Lumakaftor/ivakaftor će smanjiti izloženost midazolamu i triazolamu, što će oslabiti njihovu djelotvornost.
Hormonski kontraceptivi:		
etinilestradiol, noretindron i drugi progestogeni	↓ etinilestradiol, noretindron i drugi progestogeni zbog indukcije CYP3A/UGT lumakaftorom	Na hormonske kontraceptive uključujući oralne, injekcijske, transdermalne i kontracepcijske implantate ne smije se oslanjati kao na učinkovitu metodu kontracepcije kada se primjenjuje istodobno s lumakaftorom/ivakaftorom. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost hormonskim kontraceptivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
Imunosupresivi:		
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (primjenjuju se nakon presađivanja organa)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s ovim imunosupresivima. Lumakaftor/ivakaftor će smanjiti izloženost ovim imunosupresivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost. Primjena lumakaftora/ivakaftora u bolesnika kojima je presađen organ nije ispitana.
Inhibitori protonske pumpe:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol zbog indukcije CYP3A/2C19 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza inhibitora protonske pumpe da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženosti ovim inhibitorima protonske pumpe, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
Biljni lijekovi:		
gospina trava (*Hypericum perforatum*)	↔ LUM ↓ IVA zbog indukcije CYP3A gospinom travom	Ne preporučuje se istodobna primjena lumakaftora/ivakaftora s gospinom travom. Izloženost ivakaftoru će se smanjiti, što može oslabiti djelotvornost lumakaftora/ivakaftora.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Drugi lijekovi od kliničkog značaja koji se uzimaju istodobno		
Antiaritmici:		
digoksin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ digoksin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Koncentraciju digoksina u serumu mora se nadzirati i dozu titrirati kako bi se dobio željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost digoksinu.
Antikoagulansi:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ dabigatran zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Kada se primjenjuje zajedno s lumakaftorom/ivakaftorom, nužno je odgovarajuće kliničko praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze dabigatrana kako bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ varfarin zbog moguće indukcije ili inhibicije CYP2C9 lumakaftorom	Kada je potrebna istodobna primjena varfarina s lumakaftorom/ivakaftorom, mora se nadzirati međunarodni normalizirani omjer (INR). Lumakaftor/ivakaftor može promijeniti izloženost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin zbog indukcije CYP3A/2C19 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza antidepresiva da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost tim antidepresivima, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion zbog indukcije CYP2B6 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza bupropiona da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost bupropionu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.

Skupina istodobno primijenjenog lijeka: naziv djelatne tvari	Učinak	Klinička napomena
Kortikosteroidi, sistemski:		
metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednizolon, prednizon zbog indukcije CYP3A lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza ovih sistemskih kortikosteroida da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženosti metilprednizolonu i prednizonu, što može oslabiti njihovu djelotvornost.
H2 blokatori:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ ili ↓ ranitidin zbog moguće indukcije ili inhibicije P-gp-a	Može biti potrebna prilagodba doze ranitidina da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može utjecati na izloženost ranitidinu.
Oralni hipoglikemici:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid zbog indukcije CYP3A/2C8 lumakaftorom	Može biti potrebna viša doza repaglinida da bi se postigao željeni klinički učinak. Lumakaftor/ivakaftor može smanjiti izloženost repaglinidu, što može oslabiti njegovu djelotvornost.

Napomena: ↑ = povećanje, ↓ = smanjenje, ↔ = bez promjene; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.
*Na temelju kliničkih ispitivanja interakcija. Sve su druge prikazane interakcije predviđene.

Lažno pozitivni rezultati testova urina na THC

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježeni su lažno pozitivni rezultati probirnih testova urina na tetrahidrokanabinol (THC). Potrebno je razmotriti korištenje zamjenske potvrdne metode za provjeru rezultata.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni lumakaftora/ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja lumakaftora i ivakaftora na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na razvojnu i reproduktivnu toksičnost, dok su učinci zabilježeni samo za ivakaftor kod doza toksičnih za majku (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lumakaftora/ivakaftora tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje majke ne zahtijeva liječenje lumakaftorom/ivakaftorom.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor i lumakaftor izlučuju u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima lumakaftora/ivakaftora na novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima lumakaftora i/ili ivakaftora na plodnost u ljudi. Lumakaftor nije utjecao na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora. Ivakaftor je štetno utjecao na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivakaftor koji je jedna od djelatnih tvari lijeka Orkambi, malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ivakaftor može prouzročiti omaglicu (vidjeti dio 4.8).

Bolesnicima koji osjete omaglicu dok uzimaju Orkambi mora se savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave jesu dispneja (14,0 %), proljev (11,0 %) i mučnina (10,2 %).

Ozbiljne nuspojave uključile su hepatobilijarne događaje, npr. povišenja transaminaza (0,5 %), kolestatski hepatitis (0,3 %) i hepatičku encefalopatiju (0,1 %).

Tablični popis nuspojava

U tablici 5 prikazane su nuspojave prijavljene kod primjene lumakaftora/ivakaftora i ivakaftora u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima, u ispitivanjima sigurnosti primjene nakon stavljanja lijeka u promet i iz spontanih prijava. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5: Nuspojave u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i u bolesnika liječenih samo ivakaftorom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis*
	često	infekcija gornjih dišnih puteva, rinitis
Psihijatrijski poremećaji	nepoznato	depresija
Krvožilni poremećaji	manje često	hipertenzija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja, omaglica*
	manje često	hepatička encefalopatija†
Poremećaji uha i labirinta	često	bol u uhu*, nelagoda u uhu*, tinitus*, hiperemija bubnjića*, vestibularni poremećaj*
	manje često	kongestija uha*

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	nazalna kongestija, dispneja, produktivan kašalj, povećana količina sputuma
	često	poremećeno disanje, orofaringealna bol, kongestija sinusa*, rinoreja, faringealni eritem*, bronhospazam
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu*, bol u gornjem abdomenu, proljev, mučnina
	često	flatulencija, povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	često	povišenja transaminaza
	manje često	kolestatski hepatitis‡
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	neredovita menstruacija, dismenoreja, metroragija, tvorba u dojci*
	manje često	menoragija, amenoreja, polimenoreja, upala dojki*, ginekomastija*, poremećaj bradavice dojke*, bol u bradavici dojke*, oligomenoreja
Pretrage	vrlo često	bakterije u iskašljaju*
	često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi
	manje često	povišen krvni tlak

*Nuspojave i učestalosti opažene u bolesnika iz kliničkih ispitivanja monoterapije ivakaftorom.
† 1 bolesnik od 738
‡ 2 bolesnika od 738

Podaci o sigurnosti primjene iz 96-tjednog prijelaznog (engl. *rollover*) ispitivanja (809-105) bili su u skladu s podacima o sigurnosti primjene iz ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-103 i 809-104).

Opis odabranih nuspojava

Hepatobilijarne nuspojave

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 0,8 %, 2,0 % i 5,2 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, odnosno 0,5 %, 1,9 % i 5,1 % u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava povezanih s transaminazama bila je 5,1 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, a 4,6 % u onih koji su primali placebo. Sedam bolesnika koji su primali lumakaftor/ivakaftor imali su s jetrom povezane ozbiljne nuspojave s povišenim transaminazama, uključujući 3 s istodobnim povišenjem ukupnog bilirubina. Nakon prekida primjene lumakaftora/ivakaftora, testovi jetrene funkcije vratili su se na početne vrijednosti ili su se bitno poboljšali u svih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Među 7 bolesnika s postojećom cirozom i/ili portalnom hipertenzijom koji su primali lumakaftor/ivakaftor u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3, u jednog bolesnika opaženo je pogoršanje funkcije jetre s povećanim ALT-om, AST-om, bilirubinom i hepatičkom encefalopatijom. Događaj je nastao unutar 5 dana od početka primjene i nestao je nakon prekida uzimanja lumakaftora/ivakaftora (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi dekompenzacije jetrene funkcije, uključujući zatajenje jetre koje je dovelo do smrtnog ishoda, u bolesnika s cističnom fibrozom i već prisutnom cirozom s portalnom hipertenzijom liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (vidjeti dio 4.4).

Respiratorne nuspojave

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija respiratornih nuspojava (npr. nelagoda u prsištu, dispneja, bronhospazam i poremećeno disanje) bila je 26,3 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi sa 17,0 % u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija ovih nuspojava bila je češća u bolesnika s nižom vrijednošću FEV_1 prije liječenja. Približno tri četvrtine nuspojava počele su u prvom tjednu liječenja, a u većine bolesnika te su nuspojave nestale bez prekida primjene doze. Nuspojave su većinom bile blage do umjerene težine, nisu bile ozbiljne i nisu za posljedicu imale prekid liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3b (ispitivanje 809-106) u trajanju od 24 tjedna, provedenog u 46 bolesnika u dobi od 12 i više godina s uznapredovalom bolesti pluća ($ppFEV_1 < 40$) [srednja vrijednost $ppFEV_1$ bila je na početku 29,1 (raspon: od 18,3 do 42,0)], incidencija respiratornih nuspojava iznosila je 65,2 %. U podskupini od 28 bolesnika koji su liječenje započeli punom dozom lumakaftora/ivakaftora (2 tablete svakih 12 sati) incidencija je iznosila 71,4 %, a u 18 bolesnika u kojih je liječenje započelo sniženom dozom lumakaftora/ivakaftora (1 tableta svakih 12 sati tijekom najviše 2 tjedna, a kasnije je doza povećana do pune doze), incidencija je bila 55,6 %. Od bolesnika koji su liječenje započeli punom dozom lumakaftora/ivakaftora jedan bolesnik imao je ozbiljnu respiratornu nuspojavu, u tri bolesnika doza je kasnije snižena, a tri bolesnika prekinula su liječenje. U bolesnika koji su liječenje započeli polovicom doze nisu opažene ozbiljne respiratorne nuspojave, nije bilo sniženja doze ni prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Menstrualni poremećaji

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, incidencija kombiniranih menstrualnih poremećaja (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredovita menstruacija, metroragija, oligomenoreja i polimenoreja) iznosila je 9,9 % u bolesnica liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, a 1,7 % u onih koje su primale placebo. Ti menstrualni događaji bili su češći u podskupini bolesnica koje su uzimale hormonsku kontracepciju (25,0 %) naspram onih koje je nisu uzimale (3,5 %) (vidjeti dio 4.5). Većina tih reakcija bile su blage ili umjerene težine i nisu bile ozbiljne. U bolesnica liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, približno dvije trećine tih reakcija nestale su uz medijan trajanja od 10 dana.

Povišen krvni tlak

Tijekom ispitivanja 809-103 i 809-104, nuspojave povezane s povišenim krvnim tlakom (npr. hipertenzija, povišen krvni tlak) bile su prijavljene u 0,9 % (7/738) bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (srednja početna vrijednost sistoličkog tlaka bila je 114 mmHg, a dijastoličkog 69 mmHg), maksimalno povećanje srednje vrijednosti sistoličkog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 3,1 mmHg, a dijastoličkog 1,8 mmHg. U bolesnika koji su primali placebo (srednja početna vrijednost sistoličkog tlaka bila je 114 mmHg, a dijastoličkog 69 mmHg), maksimalno povećanje srednje vrijednosti sistoličkog tlaka u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 0,9 mmHg, a dijastoličkog 0,9 mmHg.

Udio bolesnika kojima je u najmanje dva navrata izmjerena vrijednost sistoličkog krvnog tlaka > 140 mmHg ili dijastoličkog krvnog tlaka > 90 mmHg iznosio je 3,4 % odnosno 1,5 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s 1,6 % odnosno 0,5 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

<u>Pedijatrijska populacija</u>

Podaci o sigurnosti primjene lumakaftora/ivakaftora procijenjeni su u 46 bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine (ispitivanje 809-122), 60 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina (ispitivanje 809-115), 161 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanja 809-011 i 809-109) i 194 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju *F508del* i koji su primili

lumakaftor/ivakaftor u kliničkim ispitivanjima. Bolesnici u dobi od 12 do 17 godina bili su uključeni u ispitivanja 809-103 i 809-104.

Ukupni sigurnosni profil u tih pedijatrijskih bolesnika uglavnom se podudara s onim u odraslih bolesnika. Nekoliko odabranih nuspojava zabilježeno je specifično u pedijatrijskoj populaciji.

Podaci o dugoročnoj sigurnosti iz tri 96-tjedna nastavka ispitivanja provedena u 52, 57 i 239 bolesnika u dobi od 1 i više godina (ispitivanje 809-124), 2 i više godina (ispitivanje 809-116) odnosno 6 i više godina (ispitivanje 809-110) koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* uglavnom su bili u skladu s onima iz prethodnih 24-tjednih ispitivanja. Prethodna ispitivanja provedena su u bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine (ispitivanje 809-122, prethodilo ispitivanju 809-124), od 2 do 5 godina (ispitivanje 809-115, prethodilo ispitivanju 809-116) i dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanja 809-011 i 809-109, prethodila ispitivanju 809-110).

Opis odabranih nuspojava u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do manje od 12 godina

Hepatobilijarne nuspojave

Tijekom 24-tjednog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 u 58 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 809-011), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 5,3 %, 8,8 % odnosno 19,3 %. Razina ukupnog bilirubina ni u jednog bolesnika nije bila > 2 x GGN. Doziranje lumakaftora/ivakaftora održano je ili uspješno nastavljeno nakon privremenog prekida u svih bolesnika s povišenim transaminazama, osim u 1 bolesnika koji je trajno prekinuo liječenje.

Tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 u 204 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 809-109), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 1,0 %, 4,9 % odnosno 12,6 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom te 2,0 %, 3,0 % odnosno 7,9 % u bolesnika koji su primali placebo. Razina ukupnog bilirubina ni u jednog bolesnika nije bila > 2 x GGN. Dva bolesnika u skupini liječenoj lumakaftorom/ivakaftorom i dva bolesnika u skupini koja je primala placebo trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza.

Tijekom 24-tjednog otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 u 60 bolesnika u dobi od 2 do 5 godina (ispitivanje 809-115), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) odnosno 15,0 % (9/60). Nijedan bolesnik nije imao razine ukupnog bilirubina > 2 x GGN. Tri su bolesnika trajno prekinula liječenje lumakaftorom/ivakaftorom zbog povišenih transaminaza.

Tijekom 24-tjednog otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 u 46 bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine (ispitivanje 809-122), incidencija maksimalnih razina transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 x GGN bila je 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) odnosno 10,9 % (5/46). Nijedan bolesnik nije imao razine ukupnog bilirubina > 2 x GGN. Jedan bolesnik trajno je prekinuo liječenje lumakaftorom/ivakaftorom zbog povišenih transaminaza.

Respiratorne nuspojave

Tijekom 24-tjednog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-011) u 58 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost početnog $ppFEV_1$ bila je 91,4), incidencija respiratornih nuspojava bila je 6,9 % (4/58).

Tijekom 24-tjednog, placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze 3 (ispitivanje 809-109) u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost početnog $ppFEV_1$ bila je 89,8), incidencija respiratornih nuspojava bila je 18,4 % u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom i 12,9 % u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom serije spirometrijskih mjerenja nakon primjene doze na početku liječenja opaženo je smanjenje $ppFEV_1$. U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom apsolutna promjena vrijednosti od one prije doze do vrijednosti 4-6 sati

nakon doze iznosila je 1. dana -7,7 i 15. dana -1,3. To smanjenje koje je nastajalo nakon primjene doze povuklo se do 16. tjedna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje lumakaftorom/ivakaftorom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

Nuspojave koje su nastajale povećanom incidencijom od ≥ 5 % u razdoblju supraterapijske doze u usporedbi s razdobljem terapijske doze bili su glavobolja, generalizirani osip i povišene transaminaze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za respiratorni sustav; ATK oznaka: R07AX30

Mehanizam djelovanja

Protein CFTR je kloridni kanal prisutan na površini epitelnih stanica mnogih organa. Mutacija *F508del* utječe na protein CFTR na više načina, a prvenstveno tako da uzrokuje nepravilnost u staničnoj obradi i prijenosu što smanjuje količinu CFTR-a na površini stanice. Mala količina F508del-CFTR-a koja dospije na površinu stanice ima malu vjerojatnost otvaranja kanala (nepravilna regulacija kanala). Lumakaftor je korektor CFTR-a koji djeluje izravno na F508del-CFTR kako bi poboljšao staničnu obradu i prijenos, čime se povećava količina funkcionalnog CFTR-a na površini stanice. Ivakaftor je pojačivač CFTR-a koji olakšava povećan prijenos klorida, povećavajući vjerojatnost otvaranja kanala CFTR proteina na površini stanice. Kombinirani učinak lumakaftora i ivakaftora sastoji se u povećanju količine i funkcije F508del-CFTR-a na površini stanice, što dovodi do povećanog prijenosa iona klorida. Točni mehanizmi kojima lumakaftor poboljšava staničnu obradu i prijenos F508del-CFTR-a, a ivakaftor pojačava F508del-CFTR, nisu poznati.

Farmakodinamički učinci

Učinci na koncentraciju klorida u znoju

Promjene u koncentraciji klorida u znoju kao odgovor na lumakaftor primijenjen sam ili u kombinaciji s ivakaftorom bile su procijenjene u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze 2 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina. U tom ispitivanju, 10 bolesnika (homozigoti za mutaciju *F508del-CFTR*) završilo je primjenu samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati tijekom 28 dana, nakon čega je slijedio dodatak ivakaftora u dozi od 250 mg svakih 12 sati dodatnih 28 dana, a 25 bolesnika (homozigoti ili heterozigoti za *F508del*) završilo je s primjenom placeba. Terapijska razlika između primjene samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost promjene u koncentraciji klorida u znoju od početka ispitivanja do 28. dana, bila je statistički značajna na -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Terapijska razlika između primjene kombinacije lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost promjene u koncentraciji klorida u znoju od početka ispitivanja do 56. dana, bila je statistički značajna na -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

U ispitivanju 809-109 u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti za mutaciju *F508de*l gena *CFTR*, terapijska razlika (srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata [LS]) između liječenja i placeba u apsolutnoj promjeni koncentracije klorida u znoju u 24. tjednu iznosila je -24,9 mmol/l (nominalni P < 0,0001). Terapijska razlika (srednja vrijednost dobivena LS metodom) između liječenja i placeba u prosječnoj apsolutnoj promjeni koncentracije klorida u znoju 15. dana i u 4. tjednu iznosila je -20,8 mmol/l (95 % CI: -23,4, -18,2; nominalni P < 0,0001).

U ispitivanju 809-115 u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR*, srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju unutar skupine od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila je -31,7 mmol/l (95 % CI: -35,7, -27,6). Uz to, srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju iz 24. tjedna u 26. je tjednu, nakon 2-tjednog razdoblja ispiranja (da bi se procijenio odgovor na prestanak primjene lijeka), pokazala povećanje od 33,0 mmol/l (95 % CI: 28,9, 37,1; nominalni P < 0,0001), što predstavlja povratak na početne vrijednosti nakon ispiranja lijeka iz organizma. U 24. tjednu, koncentracija klorida u znoju snizila se na vrijednosti ispod 60 mmol/l u 16 % djece, ali ni u jednog djeteta nije bila niža od 30 mmol/l.

U ispitivanju 809-122 u bolesnika u dobi od 1 do manje od 2 godine koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR*, liječenje lumakaftorom/ivakaftorom dovelo je do smanjenja koncentracije klorida u znoju u 4. tjednu koje se održalo do 24. tjedna. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila je -29,1 (13,5) mmol/l (95 % CI: -34,8; -23,4). Uz to, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju nakon 2-tjednog razdoblja ispiranja od 24. do 26. tjedna iznosila je 27,3 (11,1) mmol/l (95 % CI: 22,3; 32,3). Ova promjena predstavlja povratak na početne vrijednosti nakon ispiranja lijeka iz organizma.

Promjene u FEV_1

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 2 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina procijenjene su i promjene u vrijednosti $ppFEV_1$ kao odgovor na lumakaftor primijenjen sam ili u kombinaciji s ivakaftorom. Terapijska razlika između samo lumakaftora u dozi od 400 mg svakih 12 sati i placeba, procijenjena kao srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti $ppFEV_1$ iznosila je od početka ispitivanja do 28. dana -4,6 postotnih bodova (95 % CI: -9,6, 0,4), od početka ispitivanja do 56. dana 4,2 postotna boda (95 % CI: -1,3, 9,7) i od 28. do 56. dana (poslije dodavanja ivakaftora monoterapiji lumakaftorom) 7,7 postotnih bodova (95 % CI: 2,6, 12,8; statistički značajno).

Sniženje frekvencije srca

Tijekom 24-tjednih, placebom kontroliranih ispitivanja faze 3, oko 4 do 6 sati nakon doziranja na 1. dan i 15. dan bilo je opaženo maksimalno sniženje srednje vrijednosti frekvencije srca od 6 otkucaja po minuti u odnosu na početnu vrijednost. Nakon 15. dana, frekvencija srca nije bila praćena u razdoblju nakon doziranja u tim ispitivanjima. Od 4. tjedna, promjena u srednjoj vrijednosti frekvencije srca prije doziranja u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom kretala se u rasponu od 1 do 2 otkucaja po minuti ispod početne vrijednosti. Postotak bolesnika s vrijednostima frekvencije srca < 50 otkucaja po minuti tijekom liječenja iznosio je 11 % za bolesnike koji su primali lumakaftor/ivakaftor, u usporedbi s 4,9 % za bolesnike koji su primali placebo.

Elektrofiziologija srca

U kliničkom ispitivanju utjecaja lijeka na QT interval u kojem se procjenjivala primjena lumakaftora 600 mg jednom dnevno / ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i lumakaftora 1000 mg jednom dnevno / ivakaftora 450 mg svakih 12 sati nisu opažene značajne promjene QTc intervala ili krvnog tlaka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom koji su homozigoti za mutaciju *F508del* na genu *CFTR* procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja provedena na 1108 klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom, u kojima je 737 bolesnika bilo randomizirano na primjenu doze lumakaftora/ivakaftora. U oba ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupinu koja je primala lumakaftor 600 mg jedanput na dan/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati, lumakaftor 400 mg svakih 12 sati/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati ili placebo. Bolesnici su uzimali ispitivani lijek s hranom koja sadrži masti kroz 24 tjedna, uz svoje propisano liječenje za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, alfa dornazu i hipertoničnu otopinu natrijevog klorida). Bolesnici iz tih ispitivanja bili su prikladni za prijelaz u slijepi nastavak ispitivanja.

U ispitivanju 809-103 procijenjeno je 549 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 25,1 godina) s postotkom predviđenog FEV_1 ($ppFEV_1$) na probiru između 40 i 90 (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku ispitivanja bila je 60,7 [raspon: od 31,1 do 94,0]). U ispitivanju 809-104 procijenjeno je 559 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi 25,0 godina) u kojih je $ppFEV_1$ na probiru iznosio između 40 i 90 (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku ispitivanja bila je 60,5 [raspon: od 31,3 do 99,8]). Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom kolonizacije organizmima kao što su *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus* ili oni koji su imali poremećene nalaze 3 ili više testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 puta GGN ili ukupni bilirubin ≥ 2 puta GGN).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je apsolutna promjena vrijednosti $ppFEV_1$ u 24. tjednu liječenja u odnosu na početnu vrijednost. Druge varijable djelotvornosti uključile su relativnu promjenu vrijednosti $ppFEV_1$ u odnosu na početnu, apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase u odnosu na početni, apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R (engl. *Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised*) u odnosu na početni, udio bolesnika koji je postigao relativnu promjenu od ≥ 5 % u odnosu na početnu u $ppFEV_1$ u 24. tjednu i broj plućnih egzacerbacija (uključujući one kojima je bila potrebna hospitalizacija ili i.v. liječenje antibioticima) do 24. tjedna.

U oba ispitivanja liječenje lumakaftorom/ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti $ppFEV_1$ (vidjeti tablicu 6). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti $ppFEV_1$ nastupila je brzo (15. dan) i zadržala se tijekom 24-tjednog razdoblja liječenja. U objedinjenim ispitivanjima 809-103 i 809-104, terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba za srednju vrijednost apsolutne promjene (95 % CI) u $ppFEV_1$ iznosila je 15. dana u odnosu na početnu vrijednost 2,51 postotnih bodova ($P < 0,0001$). Poboljšanja vrijednosti $ppFEV_1$ opažena su bez obzira na dob, težinu bolesti, spol i zemljopisnu regiju. U ispitivanja lumakaftora/ivakaftora faze 3 bio je uključen 81 bolesnik s $ppFEV_1 < 40$ na početku ispitivanja. Terapijska razlika u ovoj podskupini bila je slična onoj opaženoj u bolesnika s vrijednošću $ppFEV_1 \geq 40$. U 24. tjednu, u objedinjenim ispitivanjima 809-103 i 809-104 terapijska razlika između lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati i placeba za srednju vrijednost apsolutne promjene (95 % CI) u $ppFEV_1$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je 3,39 postotnih bodova ($P = 0,0382$) u bolesnika s $ppFEV_1 < 40$ i 2,47 postotnih bodova ($P < 0,0001$) u bolesnika s $ppFEV_1 \geq 40$.

Tablica 6: Sažeti prikaz primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju 809-103 i ispitivanju 809-104*

		Ispitivanje 809-103		Ispitivanje 809-104		Objedinjeno (ispitivanja 809-103 i 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg svakih 12 h/IVA 250 mg svakih 12 h (n = 369)
Apsolutna promjena ppFEV$_1$ u 24. tjednu (postotni bodovi)	Terapijska razlika	–	2,41 (P = 0,0003)†	–	2,65 (P = 0,0011)†	–	2,55 (P < 0,0001)
	Promjene unutar skupine	-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)
Relativna promjena ppFEV$_1$ u 24. tjednu (%)	Terapijska razlika	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Promjene unutar skupine	-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)
Apsolutna promjena indeksa tjelesne mase u 24. tjednu (kg/m^2)	Terapijska razlika	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Promjene unutar skupine	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)
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni u 24. tjednu (bodovi)	Terapijska razlika	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Promjene unutar skupine	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)
Udio bolesnika s relativnom promjenom ppFEV$_1$ od ≥ 5 % u 24. tjednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Omjer izgleda	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Broj plućnih egzacerbacija do 24. tjedna	Broj događaja (stopa u 48 tjedana)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Omjer stope	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*U svakom ispitivanju, unutar svake aktivne terapijske skupine proveden je postupak hijerarhijskog testiranja za primarne i sekundarne mjere ishoda naspram placebu; za statističku značajnost u svakom je koraku trebalo postići vrijednost P ≤ 0,0250, a svi prethodni testovi morali su ispunjavati tu razinu značajnosti.
†Pokazuje statističku značajnost potvrđenu postupkom hijerarhijskog testiranja.

U 24. tjednu, udio bolesnika koji i dalje nije imao plućne egzacerbacije bio je značajno veći u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u usporedbi s placebom. U objedinjenoj analizi, stopa omjera egzacerbacija do 24. tjedna u ispitanika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; n = 369) bila je 0,61 (P < 0,0001), što je predstavljalo smanjenje od 39 % u odnosu na placebo. Stopa događaja na godinu, iskazana na godišnjoj razini kao 48 tjedana, bila je 0,70 u skupini koja je primala lumakaftor/ivakaftor, a 1,14 u skupini koja je primala placebo. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom značajno je smanjilo rizik od egzacerbacija koje

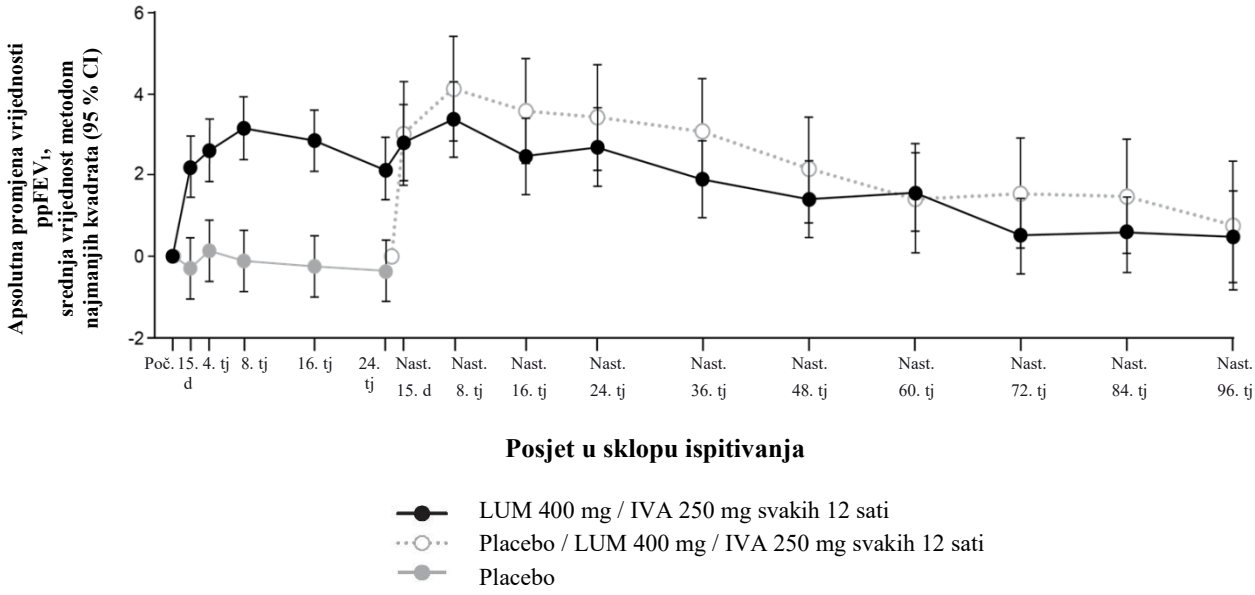
zahtijevaju hospitalizaciju naspram placebu za 61 % (omjer stope = 0,39, P < 0,0001; stopa događaja u 48 tjedana od 0,17 za lumakaftor/ivakaftor i 0,45 za placebo), a broj egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje intravenskim antibioticima smanjilo je za 56 % (omjer stope = 0,44, P < 0,0001; stopa događaja u 48 tjedana bila je 0,25 za lumakaftor/ivakaftor i 0,58 za placebo). Ti se rezultati nisu smatrali statistički značajnima unutar hijerarhije testiranja u pojedinačnim ispitivanjima.

Dugoročno prijelazno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti

Ispitivanje 809-105 bilo je multicentrični nastavak ispitivanja faze 3 s prijelazom ispitanika (engl. *rollover*) iz ispitivanja 809-103 i ispitivanja 809-104, provedeno na usporednim skupinama bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina. Cilj ovog nastavka ispitivanja bio je procijeniti sigurnost i djelotvornost dugotrajnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 1108 bolesnika koji su u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 primali bilo koju terapiju, u ispitivanju 809-105 je 1029 (93 %) bolesnika aktivno liječeno (dozom lumakaftora 600 mg jedanput na dan/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati ili lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno 120 tjedana). U ovom nastavku ispitivanja, u primarnu analizu djelotvornosti uključeni su podaci prikupljeni do 72. tjedna u ispitivanju 809-105, a u analizu osjetljivosti podaci do 96. tjedna u ispitivanju 809-105.

Učinak koji se pokazao u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 održao se u odnosu na početne vrijednosti nakon dodatnih 96 tjedana u ispitivanju 809-105. U bolesnika koji su prebačeni s placeba na aktivno liječenje opažene su promjene slične onima u bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom u ispitivanju 809-103 ili ispitivanju 809-104 (vidjeti tablicu 6). Rezultati ispitivanja 809-105 prikazani su na slici 1 i u tablici 7.

Slika 1. Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti na svakom posjetu u sklopu ispitivanja†



† Iz ispitivanja 809-103, 809-104 i 809-105.

Tablica 7: Dugoročni učinak lumakaftora/ivakaftora u ispitivanju 809-105[*]

	Prijelaz s placeba na lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 176)[**]			**Lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 369)[†]**		
Početna vrijednost i mjera ishoda	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**P vrijednost**	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**P vrijednost**
Početni $ppFEV_1$[‡]	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Apsolutna promjena $ppFEV_1$ u odnosu na početnu vrijednost (postotni bodovi)						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Nastavak, 96. tjedan		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativna promjena $ppFEV_1$ (%) u odnosu na početnu vrijednost						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Nastavak, 96. tjedan		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Početni ITM (kg/m^2)[‡]	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Apsolutna promjena vrijednosti ITM (kg/m^2) u odnosu na početnu						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Nastavak, 96. tjedan		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Početni rezultat CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)[‡]	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)						
Nastavak, 72. tjedan		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Nastavak, 96. tjedan		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Početna vrijednost i mjera ishoda	Prijelaz s placeba na lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 369)†		
	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)	P vrijednost	Srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)	P vrijednost
Broj plućnih egzacerbacija (događaja) ** † ***						
Broj događaja po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Broj događaja koji su zahtijevali hospitalizaciju po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Broj događaja koji su zahtijevali intravenske antibiotike po bolesnik-godini (95 % CI) (stopa na 48 tjedana)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Ukupno 82 % (421 od 516 prikladnih bolesnika) završilo je 72 tjedna u ovom ispitivanju; 42 % je završilo 96 tjedana. U većine bolesnika razlog prekida nije bila sigurnost primjene.

** U bolesnika koji su nastavili iz ispitivanja 809-103 i 809-104 (skupina koja je prebačena s placeba na lumakaftor/ivakaftor) ukupna izloženost bila je do 96 tjedana. Primjena liječenja u skupini koja je primala dozu lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati bila je sukladna preporučenom doziranju.

*** Stopa događaja po bolesnik-godini na godišnjoj razini bila je iskazana na temelju 48 tjedana.

† U bolesnika koji su nastavili iz ispitivanja 809-103 i 809-104 (skupina koja je primala lumakaftor/ivakaftor i nastavila primati lumakaftor/ivakaftor) ukupna izloženost bila je do 120 tjedana. Primjena liječenja u skupini koja je primala dozu lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati bila je sukladna preporučenom doziranju.

‡ Početni podaci za skupinu koja je s placeba prebačena na lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati bili su početni podaci u ispitivanju 809-105. Početni podaci za skupinu koja je primala lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati bili su početni podaci iz ispitivanja 809-103 i 809-104.

Ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Ispitivanje 809-102 bilo je multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2, provedeno u 125 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 18 i više godina koji su imali vrijednost $ppFEV_1$ od 40 do 90, uključivo, i mutaciju *F508del* na jednom alelu te na drugom alelu mutaciju za koju se predviđa da će za posljedicu imati nedostatnu proizvodnju CFTR-a ili CFTR koji nije osjetljiv na ivakaftor *in vitro*.

Bolesnici su primali lumakaftor/ivakaftor (n = 62) ili placebo (n = 63) osim svojega propisanog liječenja za cističnu fibrozu. Primarna mjera ishoda bila je poboljšanje plućne funkcije određeno kao srednja vrijednost apsolutne promjene vrijednosti $ppFEV_1$ izmjerena 56. dana u odnosu na početak ispitivanja. Liječenje lumakaftorom/ivakaftorom nije rezultiralo značajnim poboljšanjem vrijednosti $ppFEV_1$ u odnosu na placebo u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* (terapijska razlika 0,60 [P = 0,5978]) ni značajnim poboljšanjim indeksa tjelesne mase ili težine (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR

Ispitivanje 809-109 bilo je 24-tjedno, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze 3 u 204 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi: 8,8 godina). U ispitivanju 809-109 procijenjeni su ispitanici s indeksom klirensa pluća (engl. *lung clearance index*, $LCI_{2,5}$) ≥ 7,5 na početnom probirnom pregledu (srednja vrijednost $LCI_{2,5}$ na početku 10,28 [raspon: od 6,55 do 16,38]) i $ppFEV_1$ ≥ 70 na probiru (srednja vrijednost $ppFEV_1$ na početku 89,8 [raspon: od 48,6 do 119,6]). Uz liječenje koje im je bila propisano za cističnu fibrozu, bolesnici su primali i lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati (n = 103) ili placebo (n = 101). Bolesnici koji su imali 2 ili više abnormalnih nalaza testova jetrene funkcije (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 puta GGN), ALT ili AST > 5 puta GGN ili ukupni bilirubin > 2 puta GGN bili su isključeni.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je apsolutna promjena $LCI_{2,5}$ od početka do 24. tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su prosječnu apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početka do 15. dana i 4. tjedna te 24. tjedna (vidjeti Farmakodinamički učinci), apsolutnu promjenu indeksa tjelesne mase (ITM) od početka do 24. tjedna, te apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R od početka do 24. tjedna. Ti su rezultati prikazani u tablici 8 u nastavku.

Tablica 8: Sažetak primarne i ključnih sekundarnih mjera ishoda u ispitivanju 809-109

		Placebo (n = 101)	**LUM 200 mg/IVA 250 mg svakih 12 sati (n = 103)**
Primarna mjera ishoda			
Apsolutna promjena indeksa klirensa iz pluća ($LCI_{2,5}$) od početka ispitivanja do 24. tjedna	Terapijska razlika	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Promjena unutar skupine	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Ključne sekundarne mjere ishoda*			
Apsolutna promjena u ITM-u u 24. tjednu (kg/m^2)	Terapijska razlika	–	0,11 (P = 0,2522)
	Promjena unutar skupine	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Apsolutna promjena u rezultatu respiratorne domene CFQ-R do 24. tjedna (bodovi)	Terapijska razlika	–	2,5 (P = 0,0628)
	Promjena unutar skupine	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Ispitivanje je obuhvatilo ključne sekundarne i druge sekundarne mjere ishoda.

Kao klinički značajna druga sekundarna mjera ishoda procijenjen je i postotak predviđenog FEV_1. U bolesnika liječenih lumakaftorom/ivakaftorom, terapijska razlika prema apsolutnoj promjeni $ppFEV_1$ od početka do 24. tjedna bila je 2,4 (P = 0,0182).

Bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina iz ispitivanja 809-011 i ispitivanja 809-109 uključeni su u multicentrični nastavak ispitivanja faze 3 s prijelazom bolesnika (ispitivanje 809-110). Svrha toga nastavka ispitivanja bila je procjena sigurnosti i djelotvornosti dugoročnog liječenja lumakaftorom/ivakaftorom. Od 262 bolesnika koji su u ispitivanju 809-011 ili ispitivanju 809-109 primali bilo koju terapiju, za njih 239 (91 %) je u nastavku ispitivanja određena doza i oni su primali aktivnu terapiju (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina primali su lumakaftor u dozi od 200 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati; bolesnici u dobi ≥ 12 godina primali su lumakaftor 400 mg svakih 12 sati / ivakaftor 250 mg svakih 12 sati) do dodatnih 96 tjedana (tj. do ukupno

120 tjedana) (vidjeti dio 4.8). Rezultati sekundarne mjere djelotvornosti i broja događaja plućne egzacerbacije po bolesnik-godini prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Dugoročni učinci lumakaftora/ivakaftora u ispitivanju 809-110

	Prijelaz s placeba na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		**Lumakaftor/ivakaftor – lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)***	
Početna vrijednost i mjera ishoda	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**	**Srednja vrijednost (SD)**	**Srednja vrijednost, metoda najmanjih kvadrata (95 % CI)**
	n = 101		n = 128	
Početni $LCI_{2,5}$‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Apsolutna promjena $LCI_{2,5}$ u odnosu na početnu vrijednost				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Početni ITM (kg/m^2)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Apsolutna promjena vrijednosti ITM (kg/m^2) u odnosu na početnu)				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n =130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Početni rezultat CFQ-R‡ u respiratornoj domeni (bodovi)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Apsolutna promjena rezultata CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)				
Nastavak, 96. tjedan		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Broj plućnih egzacerbacija (događaja) (ispitivanje 809-109 FAS i ROS)†				
Broj događaja po bolesnik-godini (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Ispitanici koji su primali placebo u ispitivanju 809-109 (n = 96) i prešli na aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (P-L/I). Ispitanici koji su primali LUM/IVA u bilo kojem prethodnom ispitivanju [ispitivanje 809-011 (n = 49) ili u ispitivanju 809-109 (n = 94)] i nastavili aktivno liječenje LUM/IVA u nastavku ispitivanja (L/I-L/I).
‡U obje skupine (P-L/I i L/I-L/I) početna je vrijednost bila ona iz ispitivanja 809-011 i ispitivanja 809-109 (prethodno ispitivanje), a odgovarajući „n“ odnosi se na skup za analizu u prethodnom ispitivanju.
**Podispitivanje LCI uključivalo je 117 ispitanika iz skupine L/I-L/I i 96 ispitanika iz skupine P-L/I.
†FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup za analizu (n = 103) uključuje ispitanike koji su primali L/I u ispitivanju 809-109 i u ispitivanju 809-110, ocijenjene tijekom kumulativnog razdoblja ispitivanja za L/I; ROS (engl. *rollover set*) = skup za prijelaz u drugo ispitivanje (n = 96) uključuje ispitanike koji su primali placebo u ispitivanju 809-109 i L/I u ispitivanju 809-110, ocijenjeno tijekom trenutačnog razdoblja ispitivanja u ispitivanju 809-110.

Ispitivanje 809-115: Ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti primjene u pedijatrijskih bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 2 do 5 godina koji su bili homozigoti za F508del mutaciju gena CFTR

U ispitivanju 809-115 procijenjeno je 60 bolesnika koji su na probiru bili u dobi od 2 do 5 godina (srednja vrijednost dobi na početku bila je 3,7 godina). Prema tjelesnoj težini na probiru, bolesnicima su davane granule pomiješane s hranom svakih 12 sati tako da su bolesnici tjelesne težine manje od 14 kg (n = 19) dobivali dozu od 100 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora, a bolesnici tjelesne težine

14 kg ili veće (n = 41) dozu od 150 mg lumakaftora/188 mg ivakaftora tijekom 24 tjedna uz svoje propisano liječenje za cističnu fibrozu. Da bi se procijenili učinci prestanka uzimanja lijeka, bolesnici su imali kontrolni pregled u sklopu praćenja sigurnosti nakon 2-tjednog razdoblja ispiranja lijeka iz organizma.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početne vrijednosti do 24. tjedna i apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od 24. tjedna do 26. tjedna (vidjeti „Farmakodinamički učinci“), kao i mjere ishoda navedene u tablici 10. Klinička važnost veličine ovih promjena u djece s cističnom fibrozom u dobi od 2 do 5 godina nije jasno potvrđena u dugotrajnijem liječenju.

Tablica 10: Sažetak sekundarnih ishoda u ispitivanju 809-115

Sekundarne mjere ishoda*	**LUM/IVA**
Apsolutna promjena od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (ITM)	n = 57 0,27 95 % CI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Apsolutna promjena od početne vrijednosti z-rezultata za ITM za dob	n = 57 0,29 95 % CI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Apsolutna promjena od početne vrijednosti tjelesne težine (kg)	n = 57 1,4 95 % CI:1,2; 1,7; P < 0,0001
Apsolutna promjena od početne vrijednosti z-rezultata za tjelesnu težinu za dob	n = 57 0,26 95 % CI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Apsolutna promjena od početne vrijednosti visine (cm)	n = 57 3,6 95 % CI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Apsolutna promjena od početne vrijednosti z-rezultata za visinu za dob	n = 57 0,09 95 % CI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Apsolutna promjena od početne vrijednosti razine fekalne elastaze-1 (FE-1) (µg/g) **	n = 35 52,6 95 % CI: 22,5; 82,7; P = 0,0012
$LCI_{2,5}$	n = 17 -0,58 95 % CI: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Napomena: P vrijednosti u tablici su nominalne.

* Za navedene mjere ishoda, apsolutna promjena od početne vrijednosti je srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti do 24. tjedna.

** Svi bolesnici imali su na početku insuficijenciju gušterače. Tri od 48 bolesnika u kojih su vrijednosti fekalne elastaze-1 bile < 100 µg/g na početku, postigla su razinu od ≥ 200 µg/g u 24. tjednu.

Ispitivanje 809-122: Ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti primjene u pedijatrijskih bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 1 do manje od 2 godine koji su bili homozigoti za F508del mutaciju gena CFTR

U ispitivanju 809-122, dio B, primarna mjera ishoda sigurnosti i podnošljivosti procijenjena je u 46 bolesnika tijekom 24 tjedna (srednja vrijednosti dobi na početku ispitivanja bila je 18,1 mjesec). Sekundarne mjere ishoda bile su farmakokinetika i apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju u 24. tjednu u odnosu na početak ispitivanja (vidjeti „Farmakodinamički učinci“). Bolesnicima su uz njihovo propisano liječenje za cističnu fibrozu, a prema tjelesnoj težini na probiru, svakih 12 sati tijekom 24 tjedna davane granule pomiješane s hranom u dozama lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg (bolesnici tjelesne težine manje od 7 kg do < 9 kg) ili lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg (bolesnici tjelesne težine od 9 kg do < 14 kg) ili lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg (bolesnici tjelesne težine

≥ 14 kg). Da bi se procijenili učinci prestanka uzimanja lijeka, bolesnici su imali kontrolni pregled u sklopu praćenja sigurnosti nakon 2-tjednog razdoblja ispiranja lijeka iz organizma.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Orkambi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za cističnu fibrozu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izloženost (AUC) lumakaftoru približno je 2 puta viša u zdravih odraslih dobrovoljaca u usporedbi s izloženošću u bolesnika s cističnom fibrozom. Izloženost ivakaftoru slična je u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon doziranja dvaput na dan, koncentracije lumakaftora i ivakaftora u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su u zdravih ispitanika u većini slučajeva nakon približno 7 dana liječenja, uz omjer nakupljanja lumakaftora od približno 1,9. Izloženost ivakaftoru u stanju dinamičke ravnoteže niža je nego 1. dana zbog indukcijskog učinka lumakaftora na CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Nakon peroralne primjene lumakaftora 400 mg svakih 12 sati/ivakaftora 250 mg svakih 12 sati u stanju sitosti, srednje vrijednosti (±SD) u stanju dinamičke ravnoteže za AUC_{0-12h} i C_{max} bile su 198 (64,8) μg·h/ml odnosno 25,0 (7,96) μg/ml za lumakaftor, a 3,66 (2,25) μg·h/ml odnosno 0,602 (0,304) μg/ml za ivakaftor. Nakon peroralne primjene samo ivakaftora u dozi od 150 mg svakih 12 sati u stanju sitosti, srednje vrijednosti (±SD) u stanju dinamičke ravnoteže za AUC_{0-12h} i C_{max} bile su 9,08 (3,20) μg·h/ml odnosno 1,12 (0,319) μg/ml.

Apsorpcija

Nakon primjene ponovljenih peroralnih doza lumakaftora, izloženost lumakaftoru obično se povećavala proporcionalno dozi u rasponu od 50 mg do 1000 mg svaka 24 sata. Kada se lumakaftor davao uz hranu koja sadrži masti, izloženost lumakaftoru povećala se približno 2,0 puta u odnosu na stanja natašte. Medijan (raspon) T_{max} lumakaftora iznosi približno 4,0 sata (2,0; 9,0) u stanju sitosti.

Nakon primjene ponovljenih peroralnih doza ivakaftora u kombinaciji s lumakaftorom, izloženost ivakaftoru obično se povećavala s dozom od 150 mg svakih 12 sati do 250 mg svakih 12 sati. Izloženost ivakaftoru primijenjenom u kombinaciji s lumakaftorom povećala se približno 3 puta kada se ta kombinacija davala zdravim dobrovoljcima s hranom koja sadrži masti. Stoga se lumakaftor/ivakaftor mora primjenjivati s hranom koja sadrži masti. Medijan (raspon) T_{max} ivakaftora iznosi približno 4,0 sata (2,0; 6,0) u stanju sitosti.

Distribucija

Približno 99 % lumakaftora vezano je za proteine plazme, prvenstveno albumin. Nakon peroralne primjene doze od 400 mg svakih 12 sati u bolesnika s cističnom fibrozom u stanju sitosti, procijenjeni tipični prividni volumen distribucije [koeficijent varijacije kao postotak (CV)] bio je za središnji odjeljak 23,5 l (48,7 %), a za periferni odjeljak 33,3 l (30,5 %).

Približno 99 % ivakaftora vezano je za proteine plazme, prvenstveno za alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Nakon peroralne primjene ivakaftora u dozi od 250 mg svakih 12 sati u kombinaciji s lumakaftorom, procijenjeni tipični prividni volumen distribucije (CV) za središnji odjeljak bio je 95,0 l (53,9 %), a za periferni odjeljak 201 l (26,6 %).

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je lumakaftor supstrat proteina rezistencije raka dojke (BCRP).

Biotransformacija

Lumakaftor se ne metabolizira opsežno u ljudi, s tim da se većina lumakaftora izluči stolicom u nepromijenjenom obliku. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se lumakaftor metabolizira uglavnom oksidacijom i glukuronidacijom.

Ivakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da se metabolizam ivakaftora prvenstveno odvija putem enzima CYP3A. M1 i M6 dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1 ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6 ima manje od jedne pedesetine jačine ivakaftora i ne smatra se farmakološki aktivnim.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, veći dio lumakaftora (51 %) eliminira se stolicom u nepromijenjenom obliku. Mokraćom se izlučila zanemariva količina lumakaftora u obliku neizmijenjenog lijeka. Prividni terminalni poluvijek iznosi približno 26 sati. U bolesnika s cističnom fibrozom, tipični prividni klirens CL/F (CV) lumakaftora procijenjen je na 2,38 l/h (29,4 %).

Nakon peroralne primjene samo ivakaftora, većina ivakaftora (87,8 %) eliminira se stolicom poslije metaboličke konverzije. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u neizmijenjenom obliku. U zdravih ispitanika poluvijek ivakaftora primijenjenog s lumakaftorom iznosi približno 9 sati. U bolesnika s cističnom fibrozom, tipični prividni klirens CL/F (CV) ivakaftora primijenjenog u kombinaciji s lumakaftorom procijenjen je na 25,1 l/h (40,5 %).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nakon višekratnih doza lumakaftora/ivakaftora tijekom 10 dana, u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat od 7 do 9) izloženost je bila veća (AUC_{0-12h} za približno 50 % a C_{max} za približno 30 %) u usporedbi sa zdravim ispitanicima s kojima su se podudarali u demografskim podacima. Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, rezultat 5 do 6) na farmakokinetiku lumakaftora davanog u kombinaciji s ivakaftorom nije ispitan, ali očekuje se povećanje izloženosti manje od 50 %.

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat 10 do 15), ali očekuje se da bi izloženost bila veća nego u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike lumakaftora/ivakaftora nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju farmakokinetike samo lumakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina lumakaftora i njegovih metabolita (samo 8,6 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, s tim da je 0,18 % izlučeno kao neizmijenjena ishodišna tvar). U ispitivanju farmakokinetike samo ivakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6 % ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći). Analiza populacijske farmakokinetike klirensa naspram klirensa kreatinina ne pokazuje trend promjene u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lumakaftora/ivakaftora u bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu procijenjene.

Spol

Učinak spola na farmakokinetiku lumakaftora procijenjen je na temelju populacijske farmakokinetičke analize podataka dobivenih iz kliničkih ispitivanja lumakaftora kada je primjenjivan u kombinaciji s ivakaftorom. Rezultati ne pokazuju klinički važnu razliku u farmakokinetičkim parametrima za lumakaftor ili ivakaftor između muškaraca i žena. Nisu potrebne prilagodbe doze na temelju spola.

Pedijatrijska populacija

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, utvrđeno je da je izloženost u odraslih i pedijatrijskoj populaciji slična, kao što je prikazano u tablici 11.

Tablica 11: Srednja vrijednost (SD) izloženosti lumakaftoru i ivakaftoru po dobnoj skupini

Dobna skupina	Tjelesna težina	Doza	Srednja vrijednost (SD) AUC_{ss} (µg·h/ml) lumakaftora	Srednja vrijednost (SD) AUC_{ss} (µg·h/ml) ivakaftora
Bolesnici u dobi od 1 do < 2 godine	7 kg do < 9 kg N = 1	vrećica lumakaftora 75 mg/ivakaftora 94 mg svakih 12 sati	234	7,98
	9 kg do < 14 kg N = 44	vrećica lumakaftora 100 mg/ivakaftora 125 mg svakih 12 sati	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥ 14 kg N = 1	vrećica lumakaftora 150 mg/ivakaftora 188 mg svakih 12 sati	116	5,82
Bolesnici u dobi od 2 do 5 godina	< 14 kg N = 20	vrećica lumakaftora 100 mg/ivakaftora 125 mg svakih 12 sati	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥14 kg N = 42	vrećica lumakaftora 150 mg/ivakaftora 188 mg svakih 12 sati	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Bolesnici u dobi od 6 do < 12 godina	- N = 62	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolesnici u dobi od 12 do < 18 godina	- N = 98	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Bolesnici u dobi od 18 i više godina	- N = 55	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg svakih 12 sati	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Napomena: Podaci o izloženosti u bolesnika mlađih od 18 godina dobiveni su u analizama populacijske farmakokinetike. Podaci o izloženosti u odraslih bolesnika dobiveni su u analizama bez odjeljaka (engl. *noncompartmental analyses*).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lumakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Nisu provedena specifična ispitivanja kojima bi se procijenio fototoksični potencijal lumakaftora; međutim, procjena raspoloživih nekliničkih i kliničkih podataka ne ukazuje da je fototoksičnost vjerojatna.

Ivakaftor

U ispitivanjima ponovljene doze učinci su opaženi samo pri izloženostima koje su se smatrale dovoljno većima (> 25 puta za miševe, > 45 puta za štakore i > 35 puta za pse) od najveće izloženosti u ljudi za ivakaftor kada se primjenjuje kao Orkambi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti.

Sigurnosna farmakologija

Ivakaftor je uzrokovao o koncentraciji ovisan inhibicijski učinak na hERG kanalom (engl. *human ether-a-go-go related gene*) posredovan spori protok, uz IC_{15} od 5,5 μM, što je usporedivo s C_{max} (1,5 μM) za ivakaftor pri terapijskoj dozi lumakaftora/ivakaftora. Međutim, u telemetrijskom ispitivanju u pasa nije opaženo da je ivakaftor izazvao produženje QT intervala kod primjene jednokratnih doza do 60 mg/kg ili u mjerenjima EKG-a u ispitivanjima ponovljene doze u pasa u trajanju do 1 godine pri razini doze od 60 mg/kg na dan (C_{max} nakon 365 dana = 36,2 do 47,6 μM). Ivakaftor je u pasa proizveo o dozi ovisno, ali prolazno povišenje parametara krvnog tlaka kad se davao u obliku jednokratnih peroralnih doza do najviše 60 mg/kg (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor nije pokazao teratogene učinke peroralno primijenjen skotnim ženkama štakora i kunića tijekom faze organogeneze fetalnog razvoja u dozama koje su bile približno 7 (izloženost ivakaftoru i metabolitima), odnosno 46 puta veće od izloženosti ivakaftoru u ljudi pri terapijskoj dozi lumakaftora/ivakaftora. U dozama koje su bile toksične za skotne ženke štakora, ivakaftor je prouzročio sniženje tjelesne težine fetusa, povećanu incidenciju varijacija u obliku cervikalnih rebara, hipoplastičnih rebara i valovitih rebara te nepravilnosti prsne kosti uključujući spajanja. Nije poznat značaj ovih nalaza za ljude.

Ivakaftor je smanjio indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki štakora u dozi od 200 mg/kg na dan (pri čemu su izloženosti približno 11, odnosno 7 puta veće od onih kod najveće preporučene doze u ljudi za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita, ekstrapoliranih iz izloženosti 90. dana pri 150 mg/kg na dan u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze i 17. dana gestacije u pilot ispitivanju embriofetalnog razvoja provedenom za tu životinjsku vrstu) kad su ženke primale tu dozu prije i tijekom rane faze skotnosti. Nisu opaženi učinci na indekse plodnosti i reproduktivne sposobnosti u mužjaka i ženki pri dozi ≤ 100 mg/kg na dan (pri čemu su izloženosti približno 8 odnosno 5 puta veće od onih kod najveće preporučene doze u ljudi za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita, ekstrapoliranih iz izloženosti 90. dana pri 100 mg/kg na dan u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze i izloženosti 17. dana gestacije u ispitivanju embriofetalnog razvoja provedenom za tu životinjsku vrstu). Opaženo je da ivakaftor prolazi kroz placentu kod gravidnih ženki štakora i kunića.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor nije uzrokovao razvojne defekte u potomstva skotnih ženki štakora koje su ga primale peroralno u dozi od 100 mg/kg na dan od trudnoće, u vrijeme okota, pa do prestanka sisanja (izloženosti su bile približno 4 puta izloženosti za ivakaftor kao komponentu lijeka Orkambi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude na temelju zbroja AUC-a ivakaftora i njegovih metabolita). Doze iznad 100 mg/kg na dan rezultirale su vrijednostima indeksa preživljenja i laktacije koje su iznosile 92 % odnosno 98 % kontrolnih vrijednosti, kao i smanjenjem tjelesne težine mladunčadi.

Mladunčad

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su primali ivakaftor u dozi 0,32 puta većoj od najveće preporučene doze u ljudi na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima, kada se primjenjivao s lumakaftorom kao Orkambi. Katarakte nisu bile opažene u fetusa ženki štakora liječenih tijekom faze organogeneze u fetalnom razvoju, u mladunčadi štakora izloženih u određenoj mjeri putem ingestije mlijeka prije prestanka sisanja ili u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze s ivakaftorom. Nije poznata moguća važnost ovih nalaza za ljude.

Lumakaftor i ivakaftor

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza koja su uključivala istodobnu primjenu lumakaftora i ivakaftora nisu otkrila posebnu opasnost za ljude u smislu moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
povidon (K30)
natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Nakon miješanja, pokazalo se da je mješavina stabilna jedan sat.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Orkambi granule pakirane su u vrećicu od laminirane folije [biaksijalno orijentirani polietilen tereftalat/polietilen/folija/polietilen (BOPET/PE/folija/PE)].

Veličina pakiranja od 56 (4 ovitka s 14 vrećica po ovitku) vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/006
EU/1/15/1059/007
EU/1/15/1059/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenoga 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 17. rujna 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Sjeverna Irska
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES) Na temelju dogovorenog plana ispitivanja, podnositelj zahtjeva treba provesti dugotrajno ispitivanje učinkovitosti radi usporedbe progresije bolesti u djece s cističnom fibrozom koja su homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* i u vrijeme započinjanja liječenja lijekom Orkambi bila su u dobi između 1 i 5 godina, i progresije bolesti u podudarnoj kohorti djece s cističnom fibrozom koja nikada nisu bila liječena lijekom Orkambi, dodatno uz longitudinalnu povijesnu kohortu.	Interim analiza: prosinac 2022. Konačno izvješće: u prosincu 2025.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

112 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 28 tableta)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orkambi 100 mg/125 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ujutro

Navečer

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA – VIŠESTRUKO PAKIRANJE – S PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/001 112 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 28 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orkambi 200 mg/125 mg tableta

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA U VIŠESTRUKOM PAKIRANJU

BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/001 112 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 200 mg/125 mg tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ujutro

Navečer

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

56 vrećica

4 pojedinačna ovitka s 14 vrećica po ovitku

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orkambi 100 mg/125 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OVITAK ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Upute za primjenu
Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi djeteta i sobne ili niže temperature. Primijenite cijeli sadržaj. Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Ujutro

Navečer

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi ovitak.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/006

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Orkambi 100 mg/125 mg granule
lumacaftorum/ivacaftorum

Kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 150 mg lumakaftora i 188 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

56 vrećica

4 pojedinačna ovitka s 14 vrećica po ovitku

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orkambi 150 mg/188 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OVITAK ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 150 mg lumakaftora i 188 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Upute za primjenu
Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi djeteta i sobne ili niže temperature. Primijenite cijeli sadržaj. Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Ujutro

Navečer

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi ovitak.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/007

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Orkambi 150 mg/188 mg granule
lumacaftorum/ivacaftorum

Kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 75 mg lumakaftora i 94 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

56 vrećica

4 pojedinačna ovitka s 14 vrećica po ovitku

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Orkambi 75 mg/94 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OVITAK ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica s granulama sadrži 75 mg lumakaftora i 94 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Upute za primjenu
Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi djeteta i sobne ili niže temperature. Primijenite cijeli sadržaj. Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta

Ujutro

Navečer

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi ovitak.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1059/008

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Orkambi 75 mg/94 mg granule
lumacaftorum/ivacaftorum

Kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete
Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete
lumakaftor/ivakaftor
(lumacaftorum/ivacaftorum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orkambi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orkambi
3. Kako uzimati Orkambi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orkambi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Orkambi i za što se koristi

Orkambi sadrži dvije djelatne tvari, lumakaftor i ivakaftor. To je lijek koji se primjenjuje za dugoročno liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 6 i više godina sa specifičnom promjenom (zvanom mutacija *F508del*) koja utječe na gen za protein pod nazivom transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), koji igra važnu ulogu u regulaciji protoka sluzi u plućima. U osoba s ovom mutacijom stvara se abnormalni protein CFTR. Stanice sadrže dvije kopije gena *CFTR*; Orkambi se primjenjuje u bolesnika u kojih su obje kopije zahvaćene mutacijom *F508del* (homozigoti).

Lumakaftor i ivakaftor zajedno djeluju kako bi poboljšali funkciju abnormalnog proteina CFTR. Lumakaftor povećava količinu raspoloživog CFTR-a, a ivakaftor pomaže da taj abnormalni protein funkcionira normalnije.

Orkambi Vam može poboljšati plućnu funkciju i tako pomoći pri disanju. Također, možete opaziti da lakše dobivate na težini.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orkambi

Nemojte uzimati Orkambi
- ako ste alergični na lumakaftor, ivakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Orkambi.

Orkambi se ne smije primjenjivati u bolesnika koji u genu *CFTR* **nemaju dvije kopije mutacije *F508del*.**

Obratite se liječniku prije nego što uzmete Orkambi ako Vam je rečeno da imate bolest **jetre ili bubrega**, jer Vam liječnik možda treba prilagoditi dozu lijeka Orkambi.

U nekih osoba koje uzimaju Orkambi često su opaženi poremećeni rezultati krvnih pretraga funkcije jetre. Ako imate neki od ovih simptoma, koji mogu biti znak poremećaja jetre, odmah o tome obavijestite liječnika:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće
- smetenost

Liječnik treba napraviti neke krvne pretrage da Vam provjeri funkciju jetre prije nego što počnete uzimati i dok uzimate Orkambi, osobito tijekom prve godine liječenja.

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježena je pojava depresije (uključujući suicidalne misli i ponašanja), obično s nastupom unutar prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, što mogu biti znakovi depresije.

Respiratorni događaji, kao što su **nedostatak zraka, stezanje u prsnom košu ili suženje dišnih puteva**, opaženi su u bolesnika kada su počeli uzimati Orkambi, a osobito u bolesnika sa slabom plućnom funkcijom. Ako Vam je slaba plućna funkcija, kada počnete uzimati Orkambi liječnik će Vas možda pomnije pratiti.

U nekih bolesnika liječenih lijekom Orkambi opaženo je **povišenje krvnog tlaka**. Vaš liječnik će Vam možda pratiti vrijednosti krvnog tlaka tijekom liječenja lijekom Orkambi.

Poremećaj očnih leća (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid, opažen je u neke djece i adolescenata liječenih lijekom Orkambi i samo ivakaftorom (jednom od komponenti lijeka Orkambi). Liječnik će Vam možda napraviti neke preglede očiju prije i tijekom liječenja lijekom Orkambi.

Orkambi se ne preporučuje bolesnicima kojima je **presađen organ**.

Djeca mlađa od 6 godina

Orkambi tablete ne smiju se primjenjivati u djece mlađe od 6 godina. Za djecu mlađu od 6 godina prikladniji su drugi oblici ovog lijeka (granule u vrećici); upitajte liječnika ili ljekarnika.

Drugi lijekovi i Orkambi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate neki od ovih lijekova:

- antibiotici (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija), primjerice: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin
- antikonvulzivi (primjenjuju se za liječenje napadaja [epileptičkih napadaja]), primjerice: fenobarbital, karbamazepin, fenitoin
- benzodiazepini (primjenjuju se za liječenje tjeskobe, nesanice [insomnije], uznemirenosti itd.), primjerice: midazolam, triazolam

- antimikotici (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija), primjerice:
  flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- imunosupresivi (primjenjuju se nakon presađivanja organa), primjerice:
  ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- biljni lijekovi, primjerice:
  gospina trava (*Hypericum perforatum*)
- antialergici (primjenjuju se za liječenje alergija i/ili astme), primjerice:
  montelukast, feksofenadin
- antidepresivi (primjenjuju se za liječenje depresije), primjerice:
  citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- protuupalni lijekovi (primjenjuju se za liječenje upale), primjerice:
  ibuprofen
- antagonisti H2 receptora (primjenjuju se za smanjenje proizvodnje želučane kiseline), primjerice:
  ranitidin
- srčani glikozidi (primjenjuju se za liječenje blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca i poremećenog srčanog ritma koji se zove fibrilacija atrija), primjerice:
  digoksin
- antikoagulansi (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja i povećavanja krvnih ugrušaka u krvi i krvnim žilama), primjerice:
  varfarin, dabigatran
- kontracepcijski lijekovi (primjenjuju se za sprječavanje trudnoće), primjerice:
  oralni, injekcijski i implantati te kontracepcijski flasteri za kožu; oni mogu sadržavati etinilestradiol, noretindron i druge progestogene. Na njih se ne smije oslanjati kao na učinkovitu metodu sprječavanja trudnoće kada se primjenjuju uz Orkambi.
- kortikosteroidi (primjenjuju se za liječenje upale), primjerice:
  metilprednizolon, prednizon
- inhibitori protonske pumpe (primjenjuju se za liječenje refluksne bolesti i vrijeda), primjerice
  omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- oralni hipoglikemijski lijekovi (primjenjuju se za zbrinjavanje dijabetesa tipa 2), primjerice:
  repaglinid.

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježeni su lažno pozitivni rezultati probirnih testova mokraće na tetrahidrokanabinol (THC – djelatna tvar u kanabisu). Liječnik može zatražiti drugi test radi provjere rezultata.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Možda je bolje da izbjegavate primjenu lijeka Orkambi za vrijeme trudnoće, ako je moguće, a liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
Ivakaftor i lumakaftor prelaze u majčino mlijeko. Ako planirate dojiti, upitajte liječnika za savjet prije nego što uzmete Orkambi. Liječnik će odlučiti hoće li Vam preporučiti da prekinete dojenje ili da prekinete liječenje lumakaftorom/ivakaftorom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

U bolesnika koji uzimaju ivakaftor, sastojak lijeka Orkambi, **zabilježena je omaglica** koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Ako osjetite omaglicu, ne upravljajte vozilima i strojevima dok ti simptomi traju.

Ako dijete osjeti omaglicu za vrijeme uzimanja lijeka Orkambi, savjetuje se da dijete ne vozi bicikl i ne čini ništa što zahtijeva punu pozornost dok se simptomi ne povuku.

Orkambi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Orkambi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 6 i više godina iznosi dvije tablete ujutro i dvije tablete navečer (s razmakom od 12 sati). To je ukupno četiri tablete na dan, koje se uzimaju s hranom koja sadrži masti.

Za različite dobne skupine postoje različite jačine tableta Orkambi. Provjerite jeste li dobili prave tablete (niže).

Dob	Tablete	Doza	
		ujutro	navečer
6 do < 12 godina	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tablete	2 tablete
12 i više godina	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tablete	2 tablete

Možete početi uzimati Orkambi bilo koji dan u tjednu.

Ako imate umjerene ili teške tegobe s jetrenom funkcijom, liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Orkambi, jer Vam jetra neće ukloniti Orkambi onako brzo kako se to postiže u ljudi s normalnom funkcijom jetre.

- **Umjerene jetrene tegobe**: doza se može smanjiti na dvije tablete ujutro i jednu tabletu navečer.
- **Teške jetrene tegobe**: doza se može smanjiti na jednu tabletu ujutro i jednu tabletu navečer. Liječnik Vam može smanjiti učestalost primjene doze na temelju kliničkog odgovora ili podnošljivosti lijeka.

Način primjene

Orkambi se uzima kroz usta. Tablete progutajte cijele. Nemojte žvakati, lomiti ni otapati tablete.

Važno je da se **Orkambi uzima s hranom koja sadrži masti** kako bi se postigle potrebne koncentracije lijeka u Vašem tijelu. Obrok ili međuobrok koji sadrži masti treba konzumirati neposredno prije ili odmah poslije primjene lijeka Orkambi. Obroci i međuobroci preporučeni u smjernicama za osobe s cističnom fibrozom ili obroci koje preporučuju smjernice standardne prehrane sadrže dovoljnu količinu masti. Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni s maslacem ili uljem ili oni koji sadrže jaja. Primjeri druge hrane koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi iz punomasnog mlijeka
- meso, masna riba
- avokado, humus, sojini proizvodi (tofu)
- hranjive pločice ili pića.

Ako uzmete više lijeka Orkambi nego što ste trebali

Obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet. Ako je moguće, imajte uz sebe svoj lijek i ovu uputu. Mogu Vam se javiti nuspojave, uključujući one spomenute niže u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Orkambi

Ako je od vremena kada ste trebali uzeti dozu prošlo manje od 6 sati, uzmite propuštenu dozu s hranom koja sadrži masti. Ako nije tako, pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati Orkambi

Morate nastaviti uzimati lijek kako Vam je rekao liječnik čak i ako se osjećate dobro.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave zabilježene uz primjenu lijeka Orkambi i samo ivakaftora (jedna od djelatnih tvari lijeka Orkambi), navedene su ispod i moguće su uz primjenu lijeka Orkambi.

Ozbiljne nuspojave lijeka Orkambi uključuju povišene razine jetrenih enzima u krvi, oštećenje jetre i pogoršanje već prisutne teške bolesti jetre. Pogoršanje funkcije jetre može dovesti do smrtnog ishoda. Te ozbiljne nuspojave javljaju se manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).

Ako imate neki od sljedećih simptoma, **odmah se obratite liječniku**:
- bol ili nelagodu u gornjem dijelu trbuha s desne strane
- žutu boju kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučninu ili povraćanje
- smetenost
- tamnu boju mokraće

Depresija

Znakovi depresije uključuju tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika**.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- kašalj s iskašljajem
- začepljenost nosa
- nedostatak zraka
- glavobolja
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- proljev
- pojačan iskašljaj
- mučnina
- obična prehlada*
- omaglica*
- promjene u vrstama bakterija u sluzi*

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- stezanje u prsnom košu
- suženje dišnih puteva

- začepljenost sinusa*
- začepljenost nosa ili curenje nosa
- infekcija gornjih dišnih puteva
- grlobolja
- crvenilo grla*
- osip
- puštanje vjetrova
- povraćanje
- povišenje jednog enzima u krvi (kreatin fosfokinaze u krvi)
- visoke razine jetrenih enzima vidljive u rezultatima krvnih pretraga
- neredovite menstruacije ili bol povezana s menstruacijom
- bol u uhu, nelagoda u uhu*
- zvonjava u ušima*
- crvenilo unutrašnjosti uha*
- poremećaj unutarnjeg uha (osjećaj omaglice ili vrtoglavica)*
- kvržica u dojci*

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- poremećene menstruacije, uključujući izostanak ili rijetke menstruacije, ili češće ili obilnije menstrualno krvarenje
- povišenje krvnog tlaka
- začepljenost uha*
- upala dojki*
- povećanje dojki u muškaraca*
- promjene na bradavicama ili bolnost bradavica*.

*Nuspojave opažene samo uz ivakaftor.

Dodatne nuspojave u djece

Nuspojave opažene u djece slične su onima koje se opažaju u odraslih i adolescenata. Međutim, povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi češće su opažene u mlađe djece nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Orkambi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji/blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Orkambi sadrži

Djelatne tvari su lumakaftor i ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete i Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete:

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: mikrokristalična celuloza; umrežena karmelozanatrij; hipromelozaacetatsukcinat; povidon (K30); natrijev laurilsulfat; magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „Orkambi sadrži natrij“)
- ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol); titanijev dioksid (E171); makrogol 3350; talk; boja carmine (E120); boja *brilliant blue FCF aluminium lake* (E133); boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)
- tinta za označivanje: šelak; crni željezov oksid (E172); propilenglikol; amonijev hidroksid.

Kako Orkambi izgleda i sadržaj pakiranja

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obložene tablete (tablete) ružičaste su ovalne tablete (dimenzija 14 × 7,6 × 4,9 mm) s otisnutom oznakom „1V125“ crnom tintom s jedne strane.

Orkambi 100 mg/125 mg dostupan je u pakiranjima od 112 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta).

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obložene tablete (tablete) ružičaste su ovalne tablete (dimenzija 14 × 8,4 × 6,8 mm) s otisnutom oznakom „2V125“ crnom tintom s jedne strane.

Orkambi 200 mg/125 mg dostupan je u višestrukim pakiranjima od 112 filmom obloženih tableta (4 pakiranja po 28 filmom obloženih tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irska
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Sjeverna Irska
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici
Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici
Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici
lumakaftor/ivakaftor
(lumacaftorum/ivacaftorum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje ima Vaše dijete.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orkambi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Orkambi
3. Kako uzimati Orkambi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orkambi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Orkambi i za što se koristi

Orkambi sadrži dvije djelatne tvari, lumakaftor i ivakaftor. To je lijek koji se primjenjuje za dugoročno liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 1 i više godina sa specifičnom promjenom (zvanom mutacija *F508del*) koja utječe na gen za protein pod nazivom transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), koji igra važnu ulogu u regulaciji protoka sluzi u plućima. U osoba s ovom mutacijom stvara se abnormalni protein CFTR. Stanice sadrže dvije kopije gena *CFTR*; Orkambi se primjenjuje u bolesnika u kojih su obje kopije zahvaćene mutacijom *F508del* (homozigoti).

Lumakaftor i ivakaftor zajedno djeluju kako bi poboljšali funkciju abnormalnog proteina CFTR. Lumakaftor povećava količinu raspoloživog CFTR-a, a ivakaftor pomaže da taj abnormalni protein funkcionira normalnije.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Orkambi

Vaše dijete ne smije uzimati Orkambi
- ako je alergično na lumakaftor, ivakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzme Orkambi.

Orkambi se ne smije primjenjivati u bolesnika koji u genu *CFTR* **nemaju dvije kopije mutacije *F508del*.**

Obratite se djetetovom liječniku prije nego što uzme Orkambi ako Vam je rečeno da Vaše dijete ima bolest **jetre ili bubrega**, jer će liječnik možda trebati prilagoditi dozu lijeka Orkambi.

U nekih osoba koje uzimaju Orkambi često su opaženi poremećeni rezultati krvnih pretraga funkcije jetre. Ako Vaše dijete ima neki od ovih simptoma, koji mogu biti znak poremećaja jetre, odmah o tome obavijestite djetetovog liječnika:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće
- smetenost.

Liječnik Vašeg djeteta treba mu napraviti neke krvne pretrage da provjeri funkciju jetre prije nego što dijete počne uzimati i dok uzima Orkambi, osobito tijekom prve godine liječenja.

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježena je pojava depresije (uključujući suicidalne misli i ponašanja), obično s nastupom unutar prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, što mogu biti znakovi depresije.

Respiratorni događaji, kao što su **nedostatak zraka, stezanje u prsnom košu ili suženje dišnih puteva**, opaženi su u bolesnika kada su počeli uzimati Orkambi, a osobito u bolesnika sa slabom plućnom funkcijom. Ako Vaše dijete ima slabu plućnu funkciju, kada počne uzimati Orkambi liječnik će ga možda pomnije pratiti.

U nekih bolesnika liječenih lijekom Orkambi opaženo je **povišenje krvnog tlaka**. Liječnik Vašeg djeteta može pratiti vrijednosti djetetovog krvnog tlaka tijekom liječenja lijekom Orkambi.

Poremećaj očnih leća (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid, opažen je u neke djece i adolescenata liječenih lijekom Orkambi i samo ivakaftorom (jednom od komponenti lijeka Orkambi). Liječnik će možda Vašem djetetu napraviti neke preglede očiju prije i tijekom liječenja lijekom Orkambi.

Orkambi se ne preporučuje bolesnicima kojima je **presađen organ**.

Djeca mlađa od 1 godine

Nije poznato je li Orkambi siguran i učinkovit u djece mlađe od 1 godine. Stoga se Orkambi ne smije primjenjivati u djece mlađe od 1 godine.

Drugi lijekovi i Orkambi

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima neki od ovih lijekova:

- antibiotici (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija), primjerice: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin
- antikonvulzivi (primjenjuju se za liječenje napadaja [epileptičkih napadaja]), primjerice: fenobarbital, karbamazepin, fenitoin
- benzodiazepini (primjenjuju se za liječenje tjeskobe, nesanice [insomnije], uznemirenosti itd.), primjerice: midazolam, triazolam

- antimikotici (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija), primjerice:
  flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol
- imunosupresivi (primjenjuju se nakon presađivanja organa), primjerice:
  ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus
- biljni lijekovi, primjerice:
  gospina trava (*Hypericum perforatum*)
- antialergici (primjenjuju se za liječenje alergija i/ili astme), primjerice:
  montelukast, feksofenadin
- antidepresivi (primjenjuju se za liječenje depresije), primjerice:
  citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- protuupalni lijekovi (primjenjuju se za liječenje upale), primjerice:
  ibuprofen
- antagonisti H2 receptora (primjenjuju se za smanjenje proizvodnje želučane kiseline), primjerice:
  ranitidin
- srčani glikozidi (primjenjuju se za liječenje blagog do umjerenog kongestivnog zatajenja srca i poremećenog srčanog ritma koji se zove fibrilacija atrija), primjerice:
  digoksin
- antikoagulansi (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja i povećavanja krvnih ugrušaka u krvi i krvnim žilama), primjerice:
  varfarin, dabigatran
- kontracepcijski lijekovi (primjenjuju se za sprječavanje trudnoće), primjerice:
  oralni, injekcijski i implantati te kontracepcijski flasteri za kožu; oni mogu sadržavati etinilestradiol, noretindron i druge progestogene. Na njih se ne smije oslanjati kao na učinkovitu metodu sprječavanja trudnoće kada se primjenjuju uz Orkambi.
- kortikosteroidi (primjenjuju se za liječenje upale), primjerice:
  metilprednizolon, prednizon
- inhibitori protonske pumpe (primjenjuju se za liječenje refluksne bolesti i vrijeda), primjerice:
  omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- oralni hipoglikemijski lijekovi (primjenjuju se za zbrinjavanje dijabetesa tipa 2), primjerice:
  repaglinid.

U bolesnika koji uzimaju Orkambi zabilježeni su lažno pozitivni rezultati probirnih testova urina na tetrahidrokanabinol (THC – djelatna tvar u kanabisu). Djetetov liječnik može zatražiti drugi test radi provjere rezultata.

Upravljanje vozilima i strojevima

U bolesnika koji uzimaju ivakaftor, sastojak lijeka Orkambi, **zabilježena je omaglica** koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Ako dijete osjeti omaglicu za vrijeme uzimanja lijeka Orkambi, savjetuje se da dijete ne vozi bicikl i ne čini ništa što zahtijeva punu pozornost dok se simptomi ne povuku.

Orkambi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Orkambi

Uvijek djetetu dajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Djetetov liječnik odredit će odgovarajuću dozu za Vaše dijete. Osim ako djetetov liječnik ne kaže da je potrebno prestati uzimati druge lijekove, Vaše dijete mora nastaviti uzimati sve druge lijekove.

Preporučena doza

Preporučena doza za bolesnike u dobi od 1 i više godina navedena je u tablici niže. Orkambi se uzima ujutro i navečer (s razmakom od 12 sati), s hranom koja sadrži masti.

Postoje različite jačine lijeka Orkambi za djecu ovisno o njihovoj dobi i tjelesnoj težini. Provjerite uzima li Vaše dijete odgovarajuću dozu (niže).

Dob	Tjelesna težina	Lijek	Doza	
			ujutro	navečer
1 do < 2 godine	od 7 kg do < 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici	1 vrećica	1 vrećica
	od 9 kg do < 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici	1 vrećica	1 vrećica
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici	1 vrećica	1 vrećica
2 do 5 godina	< 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici	1 vrećica	1 vrećica
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici	1 vrećica	1 vrećica

Ako Vaše dijete ima umjerene ili teške tegobe s jetrenom funkcijom, djetetov liječnik će možda morati smanjiti dozu lijeka Orkambi jer djetetova jetra neće ukloniti Orkambi onako brzo kako se to postiže u djece s normalnom funkcijom jetre.

- **Umjerene jetrene tegobe**: doza se može smanjiti na jednu vrećicu na dan ujutro i jednu vrećicu svaki drugi dan navečer.
- **Teške jetrene tegobe**: doza se može smanjiti na jednu vrećicu na dan ujutro ili rjeđe od toga. Navečer se doza ne smije primijeniti.

Način primjene

Orkambi se uzima kroz usta.

Jedna vrećica je samo za jednokratnu primjenu.

Orkambi možete početi davati svom djetetu bilo koji dan u tjednu.

Kako ćete davati Orkambi granule svom djetetu:

- Držite vrećicu s granulama tako da oznaka duž koje se vrećica otvara bude gore.
- Nježno protresite vrećicu da se sadržaj slegne.
- Poderite ili razrežite vrećicu duž oznake za otvaranje.
- Pomiješajte cijeli sadržaj vrećice s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene djetetovoj dobi. Hrana ili tekućina trebaju biti na sobnoj temperaturi ili nižoj. Neki primjeri meke hrane ili tekućina primjerene djetetovoj dobi uključuju kašicu od voća ili povrća, jogurt s okusom, pire od jabuka, vodu, mlijeko, majčino mlijeko, mliječne formule za dojenčad ili sok.
- Nakon miješanja, lijek odmah dajte djetetu. Ako to nije moguće, dajte mu ga u roku od jednog sata nakon što ste ga pomiješali s hranom ili tekućinom. Pazite da lijek uzme odmah i u cijelosti.
- Neposredno prije ili neposredno poslije doziranja, djetetu treba dati hranu koja sadrži masti (neki primjeri nalaze se u daljnjem tekstu).

Važno je da se Orkambi uzima s hranom koja sadrži masti kako bi se postigle potrebne koncentracije lijeka u tijelu. Obroci i međuobroci preporučeni u smjernicama za osobe s cističnom fibrozom ili obroci koje preporučuju smjernice standardne prehrane sadrže dovoljnu količinu masti.

Primjeri obroka ili međuobroka koji sadrže masti jesu oni pripremljeni s maslacem ili uljem ili oni koji sadrže jaja. Primjeri druge hrane koja sadrži masti:

- sir, majčino mlijeko, mliječne formule za dojenčad, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi iz punomasnog mlijeka
- meso, masna riba
- avokado, humus, sojini proizvodi (tofu)
- hranjive pločice ili pića.

Ako Vaše dijete uzme više lijeka Orkambi nego što je trebalo

Obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku za savjet. Ako je moguće, imajte uz sebe djetetov lijek i ovu uputu. U Vašeg se djeteta mogu javiti nuspojave, uključujući one spomenute niže u dijelu 4.

Ako ste zaboravili djetetu dati Orkambi

Ako je od vremena kada je Vaše dijete trebalo uzeti dozu prošlo manje od 6 sati, dajte mu propuštenu dozu s hranom koja sadrži masti. Ako nije tako, preskočite propuštenu dozu i pričekajte dok ne bude vrijeme za sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte djetetu dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete djetetu davati Orkambi

Orkambi nastavite davati djetetu onoliko dugo koliko je to preporučio djetetov liječnik. Nemojte prestati osim ako Vam tako nije savjetovao djetetov liječnik. Morate nastaviti davati lijek kako Vam je rekao liječnik čak i ako se dijete osjeća dobro.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave zabilježene uz primjenu lijeka Orkambi i samo ivakaftora (jedna od djelatnih tvari lijeka Orkambi), navedene su ispod i moguće su uz primjenu lijeka Orkambi.

Ozbiljne nuspojave lijeka Orkambi uključuju povišene razine jetrenih enzima u krvi, oštećenje jetre i pogoršanje već prisutne teške bolesti jetre. Pogoršanje funkcije jetre može dovesti do smrtnog ishoda. Te ozbiljne nuspojave javljaju se manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba).

Ako dijete razvije nešto od sljedećeg, **odmah se obratite djetetovu liječniku**:

- bol ili nelagodu u gornjem dijelu trbuha s desne strane
- žutu boju kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučninu ili povraćanje
- smetenost
- tamnu boju mokraće

Depresija

Znakovi depresije uključuju tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika**.

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- kašalj s iskašljajem
- začepljenost nosa
- nedostatak zraka
- glavobolja
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- proljev
- pojačan iskašljaj
- mučnina
- obična prehlada*
- omaglica*
- promjene u vrstama bakterija u sluzi*

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- stezanje u prsnom košu
- suženje dišnih puteva
- začepljenost sinusa*
- začepljenost nosa ili curenje nosa
- infekcija gornjih dišnih puteva
- grlobolja
- crvenilo grla*
- osip
- puštanje vjetrova
- povraćanje
- povišenje jednog enzima u krvi (kreatin fosfokinaze u krvi)
- visoke razine jetrenih enzima vidljive u rezultatima krvnih pretraga
- neredovite menstruacije ili bol povezana s menstruacijom
- bol u uhu, nelagoda u uhu*
- zvonjava u ušima*
- crvenilo unutrašnjosti uha*
- poremećaj unutarnjeg uha (osjećaj omaglice ili vrtoglavica)*
- kvržica u dojci*

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- poremećene menstruacije, uključujući izostanak ili rijetke menstruacije, ili češće ili obilnije menstrualno krvarenje
- povišenje krvnog tlaka
- začepljenost uha*
- upala dojki*
- povećanje dojki u muškaraca*
- promjene na bradavicama ili bolnost bradavica*.

*Nuspojave opažene samo uz ivakaftor.

Dodatne nuspojave u djece

Nuspojave opažene u djece slične su onima koje se opažaju u odraslih i adolescenata. Međutim, povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi češće su opažene u mlađe djece nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Orkambi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji/vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte ljekarnika kako baciti lijekove koje Vaše dijete više ne koristi. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Orkambi sadrži

Djelatne tvari su lumakaftor i ivakaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 75 mg lumakaftora i 94 mg ivakaftora.

Orkambi 100 mg/125 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 100 mg lumakaftora i 125 mg ivakaftora.

Orkambi 150 mg/188 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 150 mg lumakaftora i 188 mg ivakaftora.

Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza; umrežena karmelozanatrij; hipromelozaacetatsukcinat; povidon (K30); natrijev laurilsulfat (pogledajte dio 2 „Orkambi sadrži natrij“).

Kako Orkambi izgleda i sadržaj pakiranja

Orkambi granule bijele su do gotovo bijele boje.

Granule dolaze u vrećicama.

Veličina pakiranja od 56 vrećica (sadrži 4 pojedinačna ovitka s 14 vrećica po ovitku).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irska
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Sjeverna Irska
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.