

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 200 mg + 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Orkambi wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis*, CF) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z homozygotyczną mutacją *F508del* genu *CFTR* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Zalecana dawka to dwie tabletki (każda tabletki zawierająca 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru) przyjmowane doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową: 800 mg lumakaftoru i 500 mg iwakaftoru).

Produkt Orkambi należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze należy spożyć tuż przed przyjęciem tabletki lub tuż po jej przyjęciu (patrz punkt 5.2).

Pominięcie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki do dwóch tabletek rano i jednej tabletki wieczorem (całkowita dawka dobową: 600 mg lumakaftoru i 375 mg iwakaftoru) (patrz punkt 5.2).

Brak doświadczenia w stosowaniu produktu Orkambi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu, po rozważeniu ryzyka i korzyści z leczenia, produkt Orkambi należy ostrożnie stosować w maksymalnej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 400 mg lumakaftoru i 250 mg iwakaftoru, podawanej jako jedna tabletką rano i jedna tabletką wieczorem, lub można zastosować mniejszą dawkę (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP3A

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących produkt Orkambi, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A. Jeżeli jednak stosowanie produktu Orkambi rozpoczyna się u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Orkambi do jednej tabletki na dobę (200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru), aby umożliwić efekt indukcji stanu równowagi lumakaftoru. Po tym czasie leczenie należy kontynuować z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej.

Jeżeli nastąpiła przerwa w stosowaniu produktu Orkambi, trwająca dłużej niż tydzień, a następnie ponownie rozpoczyna się stosowanie produktu Orkambi w trakcie przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A, przez pierwszy tydzień po ponownym rozpoczęciu leczenia należy zmniejszyć dawkę produktu Orkambi do jednej tabletki na dobę. Po tym czasie leczenie należy kontynuować z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Orkambi u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Orkambi u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

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

Objawy ze strony układu oddechowego

Objawy ze strony układu oddechowego (np. uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, duszność i nieprawidłowe oddychanie) częściej występowały w trakcie rozpoczynania stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z FEV₁ wyrażoną jako procent wartości należnej (ang. *percent predicted FEV₁*, ppFEV₁) <40 jest ograniczone i zaleca się dodatkowe monitorowanie takich pacjentów podczas rozpoczynania leczenia (patrz punkt 4.8). Brak doświadczenia we wdrażaniu leczenia lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaostrzeniem objawów ze strony płuc. Nie zaleca się takiego postępowania.

Pacjenci z zaawansowanym stadium choroby wątroby

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

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

U pacjentów z CF otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem zgłaszano podwyższoną aktywność aminotransferaz. W niektórych przypadkach wzrost aktywności aminotransferaz związany był z jednoczesnym wzrostem całkowitego stężenia bilirubiny w osoczu.

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

W przypadku znacznego wzrostu aktywności AlAT lub AspAT, niezależnie od stwierdzenia podwyższonego stężenia bilirubiny (AlAT lub AspAT >5 x GGN (górną granicę normy), lub AlAT lub AspAT >3 x GGN przy stężeniu bilirubiny >2 x GGN), należy przerwać leczenie i przeprowadzać częste badania laboratoryjne aż do normalizacji wyników. Po normalizacji aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Podawanie produktu Orkambi może zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na produkty lecznicze będące substratami CYP3A, osłabiając przez to ich

działanie terapeutyczne. Nie zaleca się jednoczesnego podawania z czułymi substratami CYP3A lub substratami CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym (patrz punkt 4.5).

Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może znacząco zmniejszać ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne, zmniejszając ich skuteczność. Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym środki podawane doustnie, w postaci iniekcji, przez skórę i w postaci implantów, w razie jednoczesnego stosowania z produktem Orkambi, nie są uznawane za skuteczną metodę zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Silne induktory CYP3A

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, znacząco zmniejsza ekspozycję na iwakaftor, co może osłabiać skuteczność terapeutyczną lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Orkambi z silnymi induktorami CYP3A (np. ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaćma

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

Pacjenci po przeszczepieniu narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u pacjentów z CF po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Inhibitory CYP3A

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

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów przyjmujących lumakaftor/iwakaftor, u których rozpoczyna się stosowanie inhibitorów CYP3A4. Jeżeli jednak stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem rozpoczyna się u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A, przez pierwszy tydzień leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej tabletki na dobę (całkowita dawka

dobowa: 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru), aby umożliwić efekt indukcji lumakaftoru w stanie równowagi. Po tym czasie należy kontynuować leczenie z zastosowaniem zalecanej dawki dobowej, zgodnie z punktem 4.2. Jeżeli nastąpiła przerwa w stosowaniu lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem trwająca dłużej niż tydzień, przez pierwszy tydzień po ponownym rozpoczęciu leczenia należy zmniejszyć dawkę do jednej tabletki na dobę.

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

Induktory CYP3A

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

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

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

Substraty CYP3A

Lumakaftor jest silnym induktorem CYP3A. Stosowany w monoterapii iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A. Spodziewanym efektem netto stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem jest silna indukcja CYP3A. Z tego względu jednoczesne stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z substratami CYP3A może zmniejszać ekspozycję na te substraty.

Substraty P-gp

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

Substraty CYP2B6 i CYP2C

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

Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje

W tabeli 1 zamieszczono informacje dotyczące potwierdzonego lub spodziewanego wpływu lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem na inne produkty lecznicze, lub wpływu innych produktów leczniczych na lumakaftor/iwakaftor.

Informacje przedstawione w tabeli pochodzą głównie z badań *in vitro*. Podstawą do określenia zaleceń zawartych w tabeli 1 w kolumnie „Uwagi kliniczne” były badania interakcji międzylekowych, znaczenie w praktyce klinicznej lub spodziewane interakcje wynikające z mechanizmów eliminacji. Jako pierwsze wymieniono interakcje o największym znaczeniu w praktyce klinicznej.

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

Jednocześnie stosowany lek (klasa):		
Nazwa leku	Działanie	Uwagi kliniczne
Jednocześnie stosowane produkty lecznicze o największym znaczeniu w praktyce klinicznej		
Leki przeciwalergiczne:		
montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Ze względu na indukcję CYP3A/2C8/2C9 przez LUM	Nie zaleca się dostosowywania dawki montelukastu. W przypadku jednoczesnego podawania z lumakaftorem w skojarzeniu z iwakaftorem uzasadnione jest prowadzenie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego pacjenta. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na montelukast, co może zmniejszać jego skuteczność.
feksofenadyna	↔ LUM, IVA ↑ lub ↓ feksofenadyny Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki feksofenadyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na feksofenadynę.

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

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

Tabela 1: Interakcje potwierdzone i inne potencjalnie istotne interakcje - zalecenia dotyczące dawkowania podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z innymi produktami leczniczymi.

Jednocześnie stosowany lek (klasa):		
Nazwa leku	Działanie	Uwagi kliniczne
Kortykosteroidy, o działaniu ogólnoustrojowym: metyloprednizolon, prednizon	↔ LUM, IWA ↓ metyloprednizolon, prednizon Ze względu na indukcję CYP3A przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki wymienionych kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na metyloprednizolon i prednizon, co może zmniejszać ich skuteczność.
Antagoniści receptora H2: ranitydyna	↔ LUM, IWA ↑ lub ↓ ranitydyna Ze względu na potencjalnie możliwą indukcję lub hamowanie P-gp	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne dostosowanie dawki ranitydyny. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może wpływać na ekspozycję na ranitydynę.
Doustne leki przeciwcukrzycowe: repaglinid	↔ LUM, IWA ↓ repaglinid Ze względu na indukcję CYP3A/2C8 przez LUM	Aby osiągnąć pożądane działanie kliniczne, może być konieczne zastosowanie większej dawki repaglinidu. Lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem może zmniejszać ekspozycję na repaglinid, co może zmniejszać jego skuteczność.
Uwagi: ↑ = wzrost stężenia, ↓ = zmniejszenie stężenia, ↔ = brak zmian; LUM = lumakaftor; IWA = iwakaftor. * Na podstawie badań interakcji międzylekowych. Wszystkie inne prezentowane interakcje są interakcjami przewidywanymi		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) zastosowań lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach lumakaftoru i iwakaftoru nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój płodu i reprodukcję, natomiast działanie obserwowano jedynie przy zastosowaniu dawek iwakaftoru szkodliwych dla matki (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, pożądane jest, aby unikać stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga zastosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Karmienie piersią

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

Płodność

Lumakaftor nie wpływał na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów. Iwakaftor upośledzał płodność i wpływał na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów. Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność i wskaźniki reprodukcyjne u samic i samców przy dawkowaniu ≤ 100 mg/kg na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Orkambi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według danych zebranych z kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należały: duszność (14,0% w porównaniu do 7,8% w grupie placebo), biegunka (11,0% w porównaniu do 8,4% w grupie placebo) oraz nudności (10,2% w porównaniu do 7,6% w grupie placebo).

Ciężkie działania niepożądane występujące u co najmniej 0,5% pacjentów obejmowały objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych, np. zwiększoną aktywność aminotransferaz, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz encefalopatię wątrobową.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie badań klinicznych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem z zastosowaniem 24-tygodniowej terapii pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z homozygotyczną mutacją F508del genu *CFTR*. Działania niepożądane wymienione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia wyłącznie iwakaftorem również wymieniono w tabeli 2. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości występowania MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz iwakaftor w monoterapii.

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

*Działania niepożądane oraz częstości obserwowane u pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii (składnik produktu Orkambi).

† 1 pacjent z 738

‡ 2 pacjentów z 738

Dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące od pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem dodatkowo przez 24 tygodnie w ramach długoterminowego badania bezpieczeństwa i skuteczności leku, będącego kontynuacją poprzednich badań klinicznych (badanie 3) były podobne jak w 24-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo (patrz punkt 5.1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych

W trakcie 24-tygodniowego badania klinicznego fazy III, kontrolowanego placebo, częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8, >5, i >3 x GGN wynosiła 0,8%, 2,0%, i 5,2% oraz 0,5%, 1,9%, i 5,1% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz w grupie placebo. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z aktywnością aminotransferaz wynosiła 5,1% i 4,6% odpowiednio w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem i u pacjentów otrzymujących placebo.

U siedmiu pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem wystąpiły ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby, którym towarzyszył wzrost aktywności aminotransferaz, z czego w 3 przypadkach obserwowano jednoczesny wzrost całkowitego stężenia bilirubiny. Po przerwaniu stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem parametry czynnościowe wątroby u wszystkich pacjentów powróciły do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub uległy znaczącej poprawie (patrz punkt 4.4).

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

Objawy ze strony układu oddechowego

W trakcie 24-tygodniowych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych placebo, częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności, i nieprawidłowego oddychania) wynosiła 26,3% w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w porównaniu do 17,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania tych zdarzeń była większa u pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia mieli niższą FEV₁; 29,6% i 37,7% odpowiednio wśród pacjentów z ppFEV₁ <70 i <40, w porównaniu do 21,0% i 21,4% u pacjentów otrzymujących placebo. W przybliżeniu 3/4 tych zdarzeń rozpoczynało się w trakcie pierwszego tygodnia leczenia i u większości pacjentów objawy ustąpiły bez konieczności przerywania stosowania leku. W większości były to zdarzenia łagodne lub umiarkowane, nie ciężkie i nie spowodowały przerwania leczenia (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia miesiączkowania

W trakcie 24-tygodniowych badań fazy III, kontrolowanego placebo, częstość występowania złożonych zaburzeń miesiączkowania (brak miesiączki, bóle menstruacyjne, obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, krwotok maciczny, rzadko występujące krwawienia miesiączkowe oraz krwawienia występujące częściej niż fizjologicznie) wynosiła 9,9% w grupie pacjentek otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,7% u kobiet otrzymujących placebo. Te zaburzenia miesiączkowania występowały częściej w grupie pacjentek przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne (25,%) w porównaniu do pacjentek nie stosujących antykoncepcji hormonalnej (3,5%) (patrz punkt 4.5). Działania te w większości były łagodne lub umiarkowane i nie ciężkie. U pacjentek otrzymujących lumakaftor/iwakaftor, 2/3 tych zdarzeń ustąpiły, a mediana czasu ich trwania wynosiła 10 dni.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą od 194 pacjentów pediatrycznych z CF, w wieku od 12 do 17 lat, z homozygotyczną mutacją F508del, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badań klinicznych fazy III, z placebo w grupie kontrolnej. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży pokrywa się z profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specjalne antidotum w przypadku przedawkowania produktu Orkambi. Leczenie przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, obejmującego monitorowanie czynności życiowych oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

W tym badaniu oceniano również zmiany ppFEV₁ w odpowiedzi na podanie lumakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem. Różnica pomiędzy monoterapią lumakaftorem w dawce 400 mg co 12 godzin a placebo, oceniana jako średnia wartość bezwzględnej zmiany ppFEV₁, wynosiła -4,6% (95% CI: -9,6, 0,4) od początku badania do 28. dnia, 4,2% (95% CI: -1,3, 9,7)

od początku badania do 56. dnia oraz 7,7% (95% CI: 2,6, 12,8; istotne statystycznie) od 28. do 56. dnia (po dołączeniu iwakaftoru do monoterapii lumakaftorem).

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

Tabela 3: Podsumowanie pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych wyników badania 1 i badania 2.

		Badanie 1		Badanie 2		Analiza zbiorcza (badanie 1 i badanie 2)	
		Placebo (N=184)	LUM 400 mg co 12h/ IWA 250 mg co 12 godzin (N=182)	Placebo (N=187)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (N=187)	Placebo (N=371)	LUM 400 mg co 12 godz./ IWA 250 mg co 12 godz. (N=369)
Bezwzględna zmiana wartości ppFEV ₁ w 24. tygodniu. (punkty procentowe)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	2,41 (p=0,0003) [†]	–	2,65 (p=0,0011) [†]	–	2,55 (p<0,0001)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-0,73 (p=0,2168)	1,68 (p=0,0051)	-0,02 (p=0,9730)	2,63 (p<0,0001)	-0,39 (p<0,3494)	2,16 (p<0,0001)
Względna zmiana wartości ppFEV ₁ w 24. tygodniu (%)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	4,15 (p=0,0028) [†]	–	4,69 (p=0,0009) [†]	–	4,4 (p<0,0001)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	-0,85 (p=0,3934)	3,3 (p=0,0011)	0,16 (p=0,8793)	4,85 (p<0,0001)	-0,34 (p=0,6375)	4,1 (p<0,0001)
Bezwzględna zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) w 24. tygodniu (kg/m ²)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	0,13 (p=0,1938)	–	0,36 (p=0,0001) [†]	–	0,24 (p=0,0004)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	0,19 (p=0,0065)	0,32 (p<0,0001)	0,07 (p=0,2892)	0,43 (p<0,0001)	0,13 (p=0,0066)	0,37 (p<0,0001)
Bezwzględna zmiana punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, w 24. tygodniu (punkty)	Różnica pomiędzy grupami leczenia	–	1,5 (p=0,3569)	–	2,9 (p=0,0736)	–	2,2 (p=0,0512)
	Zmiana w obrębie grupy leczenia	1,1 (p=0,3423)	2,6 (p=0,0295)	2,8 (p=0,0152)	5,7 (p<0,0001)	1,9 (p=0,0213)	4,1 (p<0,0001)
Odsetek pacjentów ze względną zmianą ppFEV ₁ w 24. tygodniu ≥5%	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Iloraz szans	–	1,43 (p=0,1208)	–	1,90 (p=0,0032)	–	1,66 (p=0,0013)
Liczba zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego do 24. tygodnia	liczba zdarzeń (odsetek/48 tyg.)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Iloraz wskaźników	–	0,66 (p=0,0169)	–	0,57 (p=0,0002)	–	0,61 (p<0,0001)

*w każdym badaniu przeprowadzono analizę hierarchiczną w obrębie każdej grupy otrzymującej aktywne leczenie, dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, w odniesieniu do grupy placebo, dla każdego etapu, p≤0,0250, dla wszystkich poprzednich badań zastosowanie miał ten sam poziom ufności dla stwierdzenia istotności statystycznej.
[†]wskazuje istotność statystyczną potwierdzoną analizą hierarchiczną.

W 24. tygodniu odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły zaostrzenia objawów ze strony układu oddechowego był znacząco wyższy u pacjentów otrzymujących lumakaftor/iwakaftor, w porównaniu do grupy placebo. W analizie zbiorczej iloraz wskaźników zaostrzeń do 24. tygodnia, u osób otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor 400 mg/iwakaftor 250 mg, co 12 godzin; n=369), wynosił 0,61 (p<0,0001), co odpowiada redukcji względnej o 38% w porównaniu do placebo. Częstość zdarzeń, w ujęciu rocznym obejmującym 48 tygodni, wynosiła 0,70 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 1,14 w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem znacząco zmniejszyło ryzyko zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 61% w porównaniu do placebo (iloraz wskaźników=0,39, p<0,0001; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,17 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,45 w grupie placebo) oraz zmniejszyło ilość zaostrzeń wymagających

antybiotykoterapii dożylniej o 56% (iloraz wskaźników=0,44, $p<0,0001$; częstość zdarzeń/48 tygodni wynosiła 0,25 w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,58 w grupie placebo). Wyniki te nie zostały uznane za statystycznie istotne, co potwierdziła analiza hierarchiczna dla pojedynczych badań.

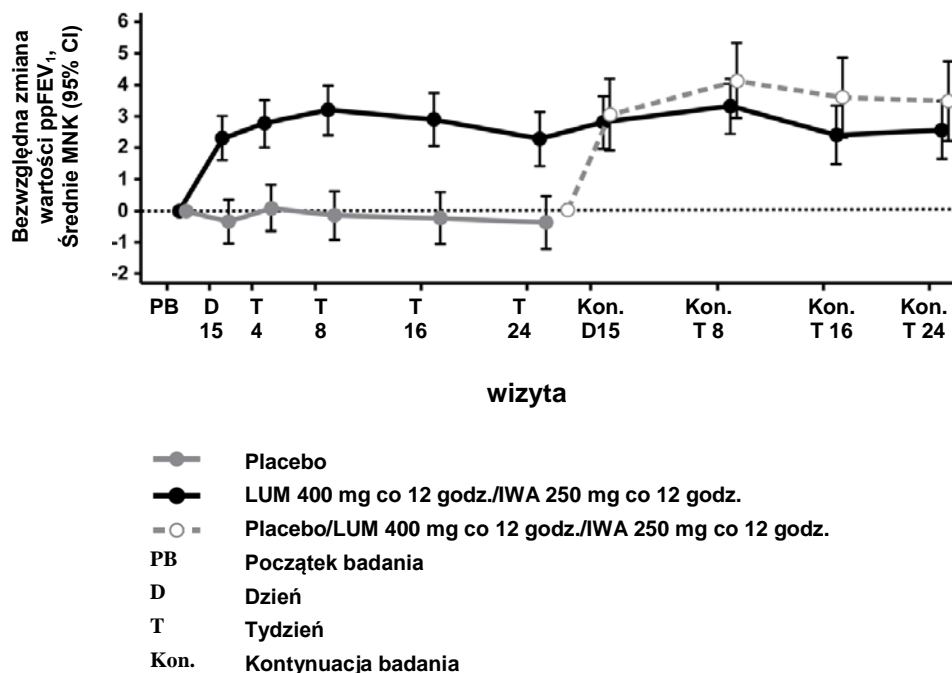
Badanie uzupełniające dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowej

Badanie 3 jest wieloośrodkowym badaniem uzupełniającym fazy III, prowadzonym metodą grup równoległych, z udziałem pacjentów z CF, w tym pacjentów będących uczestnikami badań 1 i 2. Spośród 1108 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu 1 i 2, niezależnie od przydzielonej grupy leczenia, 1029 (93%) zostało włączonych do grupy otrzymującej leczenie aktywne w badaniu 3. To 96-tygodniowe badanie zostało zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa i skuteczności długoterminowego stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Badanie nie zostało jeszcze zakończone.

Analiza *ad hoc* dotycząca skuteczności przeprowadzona została, gdy wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor 400 mg/iwakaftor 250 mg, co 12 godzin) w badaniu 1 lub badaniu 2, odbyli wizytę kontrolną w 24. tygodniu w ramach badania 3 (leczenie trwające nie dłużej niż 48 tygodni). Poprawa wartości ppFEV₁ obserwowana u pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 1 lub badaniu 2 została również utrzymana w badaniu 3 (ryc. 1). W 24. tygodniu w badaniu 3, poprawa wartości ppFEV₁ wynosiła 2,6 punktów procentowych bezwzględnej i 4,7% względnej zmiany w porównaniu do początku badania 1 lub badania 2. U pacjentów otrzymujących lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem przez 24 tygodnie w ramach badania 1 lub badania 2, po kolejnych 24 tygodniach nadal obserwowano poprawę wskaźnika masy ciała (BMI). Wartość średnia bezwzględnej zmiany wskaźnika masy ciała (BMI), w porównaniu do początku badania 1 lub badania 2, w 24. tygodniu w ramach badania 3, wynosiła 0,56 kg/m² ($p<0,0001$).

Ponadto u pacjentów otrzymujących placebo przez 24 tygodnie w badaniu 1 lub badaniu 2 wielkość poprawy wartości ppFEV₁ w 15. dniu w grupie otrzymującej lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor 400 mg/iwakaftor 250 mg, co 12 godzin) w badaniu 3 (Ryc. 1), wynosząca 3,0 punkty procentowe bezwzględnej zmiany i 4,8% względnej zmiany w porównaniu do początku badania 3, przedstawiała się podobnie jak wielkość poprawy obserwowanej w grupach otrzymujących leczenie aktywne w badaniu 1 i badaniu 2. Wartość średnia bezwzględnej zmiany wskaźnika masy ciała (BMI) w porównaniu do początku badania 1 lub badania 2, w 24. tygodniu badania 3, u pacjentów najpierw otrzymujących placebo a następnie lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor 400 mg/iwakaftor 250 mg, co 12h), wynosiła 0,34 kg/m² ($p<0,0001$).

Ryc.1 Bezwzględna zmiana FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, w porównaniu do początku badania, dla każdej z wizyt kontrolnych w ramach badania 3.



Dane dotyczące długoterminowego stosowania wykazują również, że wcześniejsze stosowanie lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem (lumakaftor 400 mg/iwakaftor 250 mg, co 12 godzin) zmniejsza odsetek zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów otrzymujących iwakaftor przez okres nie dłuższy niż 48 tygodni częstość przypadków zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego (0,64; 95% CI: 0,55, 0,76) był niższa, niż u pacjentów, którzy przez 24 tygodnie otrzymywali placebo w ramach badania 1 lub badania 2, po czym przez okres nie dłuższy niż 24 tygodnie otrzymywali lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w ramach badania 3 (0,96; 95% CI: 0,79, 1,17).

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawek wielokrotnych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem przez 10 dni u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7-9 punktów) wartość ekspozycji wzrastała (AUC_{0-12h} o około 50% a C_{max} o około 30%), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Z tego względu dawkę produktu Orkambi należy zmniejszyć do dwóch tabletek rano i jednej tabletki wieczorem (całkowita dawka dobową 600 mg lumakaftoru i 375 mg iwakaftoru) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha). Nie przeprowadzono badań wpływu łagodnych zaburzeń czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, 5-6 punktów) na farmakokinetykę lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem, jednak przypuszcza się, że ekspozycja wzrośnie o mniej niż 50%. Z tego względu nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10-15 punktów), należy jednak spodziewać się wyższej ekspozycji w porównaniu do pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lumakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem należy ostrożnie stosować w maksymalnej dawce jedna tabletką rano i jedna tabletką wieczorem (całkowita dawka dobową: 400 mg lumakaftoru i 250 mg iwakaftoru) lub z użyciem mniejszej dawki, po uprzednim rozważeniu ryzyka i korzyści z leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4, i 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu farmakokinetyki lumakaftoru u ludzi tylko w minimalnym stopniu lumakaftor i jego metabolity wydalane były z moczem (jedynie 8,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu, z czego 0,18% odpowiadało postaci niezmienionej). W badaniu farmakokinetyki iwakaftoru u ludzi tylko w minimalnym stopniu iwakaftor i jego metabolity wydalane były z moczem (jedynie 6,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu). Analiza farmakokinetyki populacyjnej klirensu wobec klirensu kreatyniny nie wskazuje na trend zmian u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu w przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie zaleca się dostosowania dawki lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

Wpływ płci pacjenta na farmakokinetykę lumakaftoru oceniano na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej, pochodzących z badań klinicznych lumakaftoru podawanego w skojarzeniu z iwakaftorem. Wyniki wskazują na brak klinicznie istotnych różnic parametrów

farmakokinetycznych lumakaftoru czy iwakaftoru pomiędzy mężczyznami i kobietami. Nie ma konieczności dostosowywania dawki ze względu na płeć pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Lumakaftor

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

Iwakaftor

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

Farmakologia bezpieczeństwa

Iwakaftor powodował zależne od stężenia hamowanie przepływu prądu jonowego przez kanał hERG (kanał potasowy przewodzący prąd I_{Kr}), z wartością IC_{15} wynoszącą $5,5 \mu M$, w porównaniu do wartości C_{max} ($1,5 \mu M$) dla iwakaftoru osiąganego w trakcie podawania dawek leczniczych lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Jednak nie zaobserwowano zależnego od iwakaftoru wydłużenia odstępu QT w badaniu na psach z wykorzystaniem telemetrii po podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg oraz z wykorzystaniem pomiarów EKG w trakcie wielokrotnego podawania dawek do 60 mg/kg/dobę przez okres do 1 roku (wartość C_{max} po 365 dniach = $36,2$ do $47,6 \mu M$). Iwakaftor powodował zależne od dawki, ale przemijające podwyższenie parametrów ciśnienia krwi u psów, po doustnym podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg mc. W badaniu klinicznym oceniającym stosowanie lumakaftoru w dawce 600 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 250 mg co 12 godzin lub lumakaftoru w dawce 1000 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 450 mg co 12 godzin, nie obserwowano żadnych znaczących zmian długości odstępu QTc ani ciśnienia tętniczego krwi, co wskazuje, że te obserwacje z badań nieklinicznych nie mają znaczenia w praktyce klinicznej.

Ciąża i płodność

Iwakaftor nie wykazywał właściwości teratogennych po podaniu doustnym ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy płodu, w dawkach, których efektem była ekspozycja przekraczająca odpowiednio 10-krotnie (ekspozycja na iwakaftor i jego metabolit) oraz 46-krotnie ekspozycję na iwakaftor u człowieka po zastosowaniu dawki leczniczej lumakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem. Po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic szczurów iwakaftor powodował zmniejszenie masy płodu, zwiększał częstość występowania zespołu żebra szyjnego, niedorozwoju żeber, falistości żeber i nieprawidłowości budowy mostka, w tym fuzji. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Iwakaftor wpływał na płodność i na wskaźniki reprodukcyjne u samców i samic szczurów (u samic przed ciążą i na początku ciąży), przy dawkowaniu 200 mg/kg/dobę (co odpowiada ekspozycji odpowiednio około 11- i 14-krotnie wyższej, w porównaniu do ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 150 mg/kg/dobę , w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na wymienionych gatunkach). Nie obserwowano żadnego wpływu na płodność u samców i samic ani na wskaźniki reprodukcyjne, przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę (co

odpowiada ekspozycji odpowiednio około 8-krotnie wyższej, w porównaniu do ekspozycji po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej iwakaftoru jako składnika produktu Orkambi u ludzi, na podstawie sumy wartości AUC iwakaftoru i jego metabolitów otrzymanych na drodze ekstrapolacji 90-dniowych ekspozycji przy dawkowaniu 100 mg/kg/dobę, w 6-miesięcznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na wymienionych gatunkach).

Rozwój przed- i pourodzeniowy

Iwakaftor nie powodował wad rozwojowych u potomstwa ciężarnych samic szczurów, którym lek podawano doustnie w dawkach 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży, w trakcie porodu, aż do odstawienia od mleka matki. Podawanie dawek większych niż 100 mg/kg/dobę prowadziło do zmniejszenia przeżywalności o 92% i laktacji o 98%, jak również do zmniejszenia masy ciała młodych.

Młode zwierzęta

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

Lumakaftor i iwakaftor

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Octanobursztynian hypromelozy
Powidon K30
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

Tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Amonowy wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z foli PCTFE (polichlorotrifluoroetylen)/PVC (polichlorek winylu) z pokrywającą folią aluminiową, pokrytą warstwą papieru. Opakowanie zawierające 112 tabletek (4 opakowania po 28 tabletek każde).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London
W2 6BD
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 200 mg + 125 mg tabletki powlekane
lumakaftor + iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką zawiera 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 tabletek powlekanych (4 opakowania po 28 tabletek).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Instrukcja użycia

Rano
Wieczorem

Należy przyjąć w całości 2 tabletki co 12 godzin (rano i wieczorem) wraz z posiłkiem zawierającym tłuszcze (chyba że lekarz zaleci inaczej).

Przyjmowanie leku Orkambi można rozpocząć dowolnego dnia tygodnia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London
W2 6BD
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Orkambi

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 200 mg + 125 mg tabletki
lumakaftor + iwakaftor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Rano

Wieczorem

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

PUDEŁKO POŚREDNIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orkambi 200 mg + 125 mg tabletki powlekane
lumakaftor + iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Instrukcja użycia

Rano

Wieczorem

Należy przyjąć w całości 2 tabletki co 12 godzin (rano i wieczorem) wraz z posiłkiem zawierającym tłuszcze (chyba że lekarz zaleci inaczej).

Przyjmowanie leku Orkambi można rozpocząć dowolnego dnia tygodnia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London
W2 6BD
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1059/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Orkambi

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Orkambi 200 mg + 125 mg tabletki powlekane lumakaftor + iwakaftor

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Lek Orkambi jest stosowany w długotrwałym leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których stwierdzono występowanie specyficznej zmiany (nazywanej mutacją *F508del*) w genie kodującym białko nazywane błonowym regulatorem przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), które odgrywa ważną rolę w regulacji przepływu śluzu w płucach. U osób, u których obecna jest ta mutacja, wytwarzane jest nieprawidłowe białko CFTR. Komórki organizmu zawierają dwie kopie genu *CFTR*. Lek Orkambi jest stosowany u pacjentów, u których mutacja *F508del* jest obecna w obydwu kopiach.

Lek Orkambi zawiera dwie substancje czynne, lumakaftor oraz iwakaftor, które działają wspólnie w celu poprawy działania nieprawidłowego białka CFTR. Lumakaftor zwiększa ilość dostępnego białka CFTR, natomiast iwakaftor sprawia, że nieprawidłowe białko funkcjonuje w sposób bardziej zbliżony do prawidłowego.

Podczas stosowania leku Orkambi pacjent może zaobserwować poprawę w oddychaniu, rzadsze zachorowania i (lub) łatwiejsze przybieranie na wadze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Orkambi

Kiedy nie przyjmować leku Orkambi

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta stwierdzono chorobę wątroby lub nerek, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki leku Orkambi przez lekarza.

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

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

Lekarz będzie zlecał badania krwi podczas przyjmowania leku Orkambi, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia.

W początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi u niektórych pacjentów obserwowano zdarzenia niepożądane związane z oddychaniem, takie jak płytki oddech lub ucisk w klatce piersiowej. Jeśli czynność płuc pacjenta jest ograniczona, lekarz może dokładniej obserwować pacjenta w początkowym okresie przyjmowania leku Orkambi.

U niektórych pacjentów z grupy dzieci i młodzieży przyjmujących lek Orkambi obserwowano przypadki nieprawidłowości dotyczących soczewki oka (zaćma), bez wpływu na ostrość wzroku.

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

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

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

Dzieci

Nie wiadomo, czy lek Orkambi jest bezpieczny i skuteczny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie należy stosować leku Orkambi u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Lek Orkambi a inne leki

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

Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o stosowaniu któregośkolwiek z poniższych leków:

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeśli jest to możliwe, należy unikać stosowania leku Orkambi w ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, jaki sposób postępowania będzie najlepszy dla pacjentki i jej dziecka.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Orkambi nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

3. Jak przyjmować lek Orkambi

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

Dawka

Zalecana dawka dla pacjentów w wieku 12 lat i starszych to dwie tabletki dwa razy na dobę (w odstępie 12 godzin, w sumie cztery tabletki [800 mg lumakaftoru i 500 mg iwakافتoru] na dobę).

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

- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: dawka może zostać zmniejszona do dwóch tabletek rano oraz jednej tabletki wieczorem (w sumie 600 mg lumakaftoru oraz 375 mg iwakافتoru na dobę).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby: dawka może zostać zmniejszona do jednej tabletki (200 mg lumakaftoru i 125 mg iwakافتoru) co 12 godzin.

Sposób podawania

Lek Orkambi należy przyjmować doustnie.

Tabletki należy połknąć w całości. Nie należy żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek.

Bezpośrednio przed przyjęciem lub natychmiast po przyjęciu leku Orkambi należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą tłuszcze.

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Orkambi

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

Pominięcie przyjęcia leku Orkambi

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

Przerwanie stosowania leku Orkambi

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania leku Orkambi oraz iwakaftoru w monoterapii (jedna z substancji czynnych leku Orkambi) wymieniono poniżej. Działania te mogą wystąpić podczas stosowania leku Orkambi.

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Orkambi obejmują podwyższoną aktywność enzymów we krwi, uszkodzenie wątroby oraz stan splątania spowodowany nieprawidłową czynnością wątroby. Wymienione ciężkie działania niepożądane występują niezbyt często. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią istotne objawy, takie jak ból lub dyskomfort w górnej części podbrzusza po prawej stronie, zażółcenie skóry lub białek oczu, utrata apetytu, nudności lub wymioty oraz ciemne zabarwienie moczu.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Orkambi oraz iwakaftoru w monoterapii (oznaczone gwiazdką):

Bardzo częste działania niepożądane - mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób:

- ból głowy*
- ból żołądka (brzucha)*
- zatkany nos*
- przeziębienie*
- płytki oddech
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta*
- zawroty głowy*
- nudności
- biegunka

Częste działania niepożądane - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób:

- ucisk w klatce piersiowej
- zatkanie zatoki*
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- ból gardła
- zatkany nos lub katar
- wzdęcia
- wysypka
- wymioty
- zaczerwienienie gardła*
- nieregularne miesiączki lub ból podczas miesiączki

- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu*
- dzwonienie w uszach*
- zaczerwienienie wewnątrz ucha*
- guzy w piersiach*

Niezbyt częste działania niepożądane - mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób:

- nieprawidłowe miesiączki, w tym brak miesiączki lub rzadsze występowanie miesiączki lub częstsze występowanie miesiączki lub nasilenie krwawienia podczas miesiączki
- niedrożność przewodu słuchowego*
- zapalenie piersi*
- powiększenie piersi*
- zmiany lub ból w obrębie sutka*

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Orkambi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Orkambi

Substancjami czynnymi leku są lumakافتor oraz iwakaافتor. Każda tabletkę powlekana zawiera 200 mg lumakافتoru oraz 125 mg iwakaافتoru.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, octanobursztynian hypromelozy, powidon K30, sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian
- Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk, karmina (E120), błękit brylantowy FCF (E133), indygotkarmin (E132)
- Tusz do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, amonowy wodorotlenek

Jak wygląda lek Orkambi i co zawiera opakowanie

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

Lek Orkambi jest dostępny w opakowaniach o wielkości:

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London

W2 6BD

Wielka Brytania

Tel: +44 (0) 1923 437672

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Wielka Brytania

Tel: +44 (0) 28 3836 3363

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

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