

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

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Orkambi cystic fibrosis (CF) kezelésére javallott olyan 12 éves és idősebb betegeknél, akik a *CFTR* génen *F508del* mutációt hordoznak homoizógóta formában (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

#### Adagolás

Az ajánlott adag két tabletták (mindegyik tabletták 200 mg lumakaftort/125 mg ivakaftort tartalmaz), amelyeket 12 óránként, szájon át kell bevenni (a teljes napi adag 800 mg lumakaftor/500 mg ivakaftor).

Az Orkambi-t zsírtartalmú étellel együtt kell bevenni. A zsírtartalmú ételt vagy kísétkezést közvetlenül az adag bevétel előtt vagy után kell elfogyasztani (lásd 5.2 pont).

#### *Kihagyott adag*

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

#### Különleges populációk

##### *Májkárosodás*

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

reggel két tablettára és este egy tablettára történő csökkentése javasolt (a napi összdózis 600 mg lumakaftor/375 mg ivakaftor) (lásd 5.2 pont).

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nincs tapasztalat az Orkambi alkalmazásával kapcsolatban, de nagyobb mértékű expozíció várható, mint közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért az Orkambi-t – a kezelés kockázatait és előnyeit mérlegelve – óvatosan, maximum 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor napi összdózisban szabad alkalmazni, amelyet reggel egy tablettára és este egy tablettára (vagy ennél kevesebb) formájában kell beadni (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

#### *CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása*

Aktuálisan Orkambi-t szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban az Orkambi-kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, a kezelés első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni az adagot (a napi összdózis 200 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor), hogy kialakulhasson a lumakaftor dinamikus egyensúlyi állapotú indukáló hatása. Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist.

Ha több mint egy hétre megszakítják az Orkambi adagolását, majd erős CYP3A-inhibitorok szedése alatt kezdik újra, akkor az Orkambi adagját a kezelés újratelepítésének első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni. Ezen időszak után folytatni kell az ajánlott napi dózist (lásd 4.5 pont).

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Orkambi biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

#### *Idős betegek*

Az Orkambi biztonságosságát és hatásosságát 65 éves vagy idősebb betegek esetében nem vizsgálták.

#### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra. A beteget arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyelje le. A beteg ne rágja össze, ne törje el, és ne oldja fel a tablettákat.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

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

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

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

### Légzőszervi tünetek

Légzőszervi tünetek (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe és kóros légzés) gyakrabban fordultak elő a lumakaftor/ivakaftor-terápia megkezdésekor. Kevés a klinikai tapasztalat az olyan betegekkel, akiknél a FEV<sub>1</sub> várt százalékos értéke (ppFEV<sub>1</sub>) 40 alatti, ezért ezeknél a betegeknek további ellenőrzés javasolt a terápia megkezdésekor (lásd 4.8 pont). Olyan betegeknek, akiknél pulmonalis exacerbatio zajlik, nincs tapasztalat a lumakaftor/ivakaftor-kezelés bevezetésével kapcsolatban, ezért a kezelés nem javasolt.

### Előrehaladott májbetegségben szenvedő betegek

CF-ban szenvedő betegeknek fennállhat májfunkciózavar, az előrehaladott májbetegséget is beleértve. A májfunkció romlásáról számoltak be néhány CF-os betegnél, akik előrehaladott májbetegségben szenvedtek, és lumakaftor/ivakaftor kombinációt kaptak. A lumakaftor/ivakaftor kombináció előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknek óvatosan, és csak akkor alkalmazható, ha a kezelés előnyei várhatóan meghaladják a kockázatokat. Amennyiben a lumakaftor/ivakaftor kombinációt ilyen betegeknek alkalmazzák, a beteget szoros ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés megkezdését követően, és az adagot csökkenteni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### A vérnyomásra gyakorolt hatás

Emelkedett vérnyomást figyeltek meg néhány, lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegnél. A vérnyomást időnként minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés alatt (lásd 4.8 pont).

### Hepatobiliaris események

Lumakaftor/ivakaftor kombinációval végzett kezelésben részesülő CF-os betegeknek emelkedett transzaminázszintekről számoltak be. Bizonyos esetekben ez az emelkedés a szérum összbilirubinszintjének egyidejű emelkedésével járt.

Mivel májkárosodás társulása nem zárható ki, javasolt a májfunkciós paraméterek (ALT, AST és bilirubin) ellenőrzése a lumakaftor/ivakaftor kombináció megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente. Azoknál a betegeknek, akiknek a kórelőzményében emelkedett ALT-, AST- vagy bilirubin-érték szerepel, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés.

Az ALT vagy AST jelentős mértékű, emelkedett bilirubinszinttel együtt vagy anélkül jelentkező emelkedése (az ALT vagy az AST meghaladja a normál tartomány felső határának [upper limit of normal, ULN] 5-szörösét vagy az ALT vagy AST meghaladja az ULN 3-szorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét) esetén a lumakaftor/ivakaftor kombináció adagolását abba kell hagyni, és a laborparamétereket gyakran ellenőrizni kell. A transzaminázok emelkedett szintjének rendeződése után mérlegelni kell az adagolás újrakezdésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Gyógyszerkölcsönhatások

#### *CYP3A-szubsztrátok*

A lumakaftor a CYP3A erős induktora. Az Orkambi alkalmazása csökkentheti azoknak a gyógyszereknek a szisztémás expozícióját, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, csökkentve ezáltal terápiás hatásukat. Szenzitív CYP3A4-szubsztrátokkal vagy szűk terápiás indexű CYP3A- szubsztrátokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A lumakaftor/ivakaftor kombináció jelentősen csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók expozícióját, ami csökkenti hatékonyságukat. A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transzdermalis és implantálható fogamzásgátlók) Orkambi-val együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszernek (lásd 4.5 pont).

#### *Erős CYP3A-induktorok*

Az ivakaftor a CYP 3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja. A lumakaftor/ivakaftor kombináció erős CYP3A-induktorokkal, például rifampicinnel együtt történő alkalmazása csökkenti az ivakaftor-expozíciót, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor kombináció terápiás hatékonyságát. Ezért együttes alkalmazása erős CYP3A-induktorokkal (például rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Vesekárosodás

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

### Cataracta

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

### Szervtranszplantáción átesett betegek

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

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

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

### Az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor kombinációra gyakorolt lehetséges hatása CYP3A-inhibitorok

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

Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás CYP3A-inhibitorok alkalmazásának megkezdésekor. Ha azonban a lumakaftor/ivakaftor-kezelést erős hatású CYP3A-inhibitorokat szedő betegnél kezdik meg, a kezelés első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni az adagot (a napi összdózis 200 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor), hogy kialakulhasson a lumakaftor dinamikus egyensúlyi állapotú indukáló hatása. Ezen időszak után a kezelést a 4.2 pont szerinti ajánlott napi adaggal kell folytatni. Ha több mint egy hétre megszakítják a lumakaftor/ivakaftor kombináció adagolását, akkor a kezelés újrakezdésének első hetében napi egy tablettára kell csökkenteni az adagot.

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

### CYP3A-induktorok

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

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

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

#### *CYP3A-szubsztrátok*

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

#### *P-gp-szubsztrátok*

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

#### *CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátok*

A CYP2B6- és CYP2C-szubsztrátokat *in vivo* nem vizsgálták. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a lumakaftor indukálni képes a CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-izoenzimet, ugyanakkor *in vitro* a CYP2C8- és CYP2C9-izoenzim gátlását is megfigyelték. Ezenkívül *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-izoenzimet. Ezért a lumakaftor/ivakaftor egyidejű alkalmazása módosíthatja (vagyis akár növelheti, akár csökkentheti) a CYP2C8- és CYP2C9-szubsztrátok expozícióját, csökkentheti a CYP2C19-szubsztrátok expozícióját, és jelentősen csökkentheti a CYP2B6-szubsztrátok expozícióját.

### A lumakaftor/ivakaftor transzporterekkel való kölcsönhatásának lehetősége

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

### Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölcsönhatások

Az 1. táblázat mutatja be a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekre gyakorolt igazolt vagy várható hatását, illetve az egyéb gyógyszerek lumakaftor/ivakaftor kombinációra gyakorolt hatását. A táblázatban közölt információk nagyrészt *in vitro* vizsgálatokból származnak. Az 1. táblázatban a „Klinikai megjegyzés” alatt szereplő ajánlások a gyógyszerinterakciós vizsgálatokon, a klinikai jelentőségen, illetve az eliminációs anyagcsereutak alapján várt interakciókon alapulnak. A klinikailag legfontosabb gyógyszerkölcsönhatások vannak elsőként felsorolva.

**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

**Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:**

**Gyógyszer neve**

**Hatás**

**Klinikai megjegyzés**

**A klinikailag legfontosabb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek**

**Allergia elleni szerek:**

montelukaszt

LUM, IVA ↔

Montelukaszt ↓  
A CYP3A/2C8/2C9  
LUM általi  
indukálása miatt

A montelukaszt adagjának módosítása nem szükséges. A lumakaftor/ivakaftor kombinációval együtt történő alkalmazásakor szükség szerinti megfelelő klinikai ellenőrzés végzendő. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti a montelukaszt-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

fexofenadin

LUM, IVA ↔

Fexofenadin ↑ vagy  
↓  
A P-gp potenciális  
indukálása vagy  
gátlása miatt

A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a fexofenadin adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a fexofenadin-expozíciót.

**Antibiotikumok:**

klaritromicin,  
telitromicin

LUM ↔  
IVA ↑  
A CYP3A  
klaritromicin,  
telitromicin általi  
gátlása miatt

Aktuálisan lumakaftor/ivakaftor kombinációt szedő betegeknél nem szükséges dózismódosítás klaritromicin vagy telitromicin alkalmazásának megkezdésekor.

Klaritromicin,  
telitromicin ↓  
A CYP3A/2C8/2C9  
LUM általi  
indukálása miatt

Ha aktuálisan klaritromicint vagy telitromicint szedő betegnél lumakaftor/ivakaftor kombináció alkalmazását kezdik meg, akkor a lumakaftor/ivakaftor adagját napi egy tablettára kell csökkenteni a kezelés első hetében.

Megfontolandó ezen antibiotikumok helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti a klaritromicin- és telitromicin-expozíciót, ami mérsékelheti ezek hatásosságát.

**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

<b>Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:</b>		
<b>Gyógyszer neve</b>	<b>Hatás</b>	<b>Klinikai megjegyzés</b>
eritromicin	LUM ↔ IVA ↑ A CYP3A eritromicin általi gátlása miatt	Eritromicinnel együtt történő alkalmazás esetén nincs szükség a lumakaftor/ivakaftor kombináció adagjának módosítására.
	Eritromicin ↓ A CYP3A LUM által indukálása miatt	Megfontolandó az eritromicin helyett más alternatíva, például azitromicin. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti az eritromicin-expozíciót, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
<b>Antikonvulzív szerek:</b> karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A ezen antikonvulzív szerek által indukálása miatt	
	Karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin ↓ A CYP3A LUM által indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az antikonvulzív szerekkel nem ajánlott. Jelentős mértékben csökkenhet az ivakaftor és az antikonvulzív szer expozíciója, ami mindkét hatóanyag hatásosságát mérsékelheti.



**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölcsonhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

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

**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

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

**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:		
Gyógyszer neve	Hatás	Klinikai megjegyzés
<b>Hormonális fogamzásgátlók:</b> etinilösztradiol, noretindron és egyéb progesztogének	etinilösztradiol, noretindron és egyéb progesztogének ↓ A CYP3A/UGT LUM általi indukálása miatt	A hormonális fogamzásgátlók, köztük a szájon át szedhető, injekcióban alkalmazandó, transzdermalis és implantálható fogamzásgátlók) lumakaftor/ivakaftor kombinációval együtt alkalmazva nem tekinthetők hatékony fogamzásgátló módszerek. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti ezen hormonális fogamzásgátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Immunszuppresszív szerek:</b> ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz (szervtranszplantáció után alkalmazzák)	LUM, IVA ↔  Ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor kombináció egyidejű alkalmazása ezekkel az immunszuppresszív szerekkel nem ajánlott. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti ezen immunszuppresszív szerek expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat. A lumakaftor/ivakaftor kombináció szervtranszplantáción átesett betegeknél történő alkalmazását nem vizsgálták.
<b>Protonpumpa-gátlók:</b> ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	LUM, IVA ↔  Ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a protonpumpa-gátlók magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti ezen protonpumpa-gátlók expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>Gyógynövények:</b> Lyukaslevelű orbáncfű ( <i>Hypericum perforatum</i> )	LUM ↔ IVA ↓ A CYP3A lyukaslevelű orbáncfű általi indukálása miatt	A lumakaftor/ivakaftor kombináció egyidejű alkalmazása lyukaslevelű orbáncfűvel nem ajánlott. Az ivakaftor-expozíció csökkent lesz, ami mérsékelheti a lumakaftor/ivakaftor kombináció hatásosságát.

**1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások**

<b>Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:</b>		
<b>Gyógyszer neve</b>	<b>Hatás</b>	<b>Klinikai megjegyzés</b>
<b>Egyéb, klinikailag fontos egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek</b>		
<b>Antiarritmiás szerek:</b>		
digoxin	LUM, IVA ↔  Digoxin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Ellenőrizni kell a digoxin szérumkoncentrációját, és a kívánt klinikai hatás eléréséhez titrálni kell az adagot. A lumakaftor/ivakaftor kombináció befolyásolhatja a digoxin-expozíciót.
<b>Antikoagulánsok:</b>		
dabigatrán	LUM, IVA ↔  Dabigatrán ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Lumakaftor/ivakaftor kombinációval együtt történő alkalmazás esetén megfelelő klinikai ellenőrzés szükséges. A kívánt klinikai hatás eléréséhez szükség lehet a dabigatrán adagjának módosítására. A lumakaftor/ivakaftor módosíthatja a dabigatrán-expozíciót.
warfarin	LUM, IVA ↔  Warfarin ↑ vagy ↓ A CYP2C9 LUM általi potenciális indukálása vagy gátlása miatt	Amennyiben warfarin és lumakaftor/ivakaftor kombináció együttes alkalmazása szükséges, ellenőrizni kell a nemzetközi normalizált arányt (international normalised ratio, INR). A lumakaftor/ivakaftor kombináció befolyásolhatja a warfarin-expozíciót.
<b>Antidepresszánsok:</b>		
citaloprám, eszscitaloprám, szertralin	LUM, IVA ↔  Citaloprám, eszscitaloprám, szertralin ↓ A CYP3A/2C19 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez az antidepresszánsok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti ezen antidepresszánsok expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
bupropion	LUM, IVA ↔  Bupropion ↓ A CYP2B6 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a bupropion magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti a bupropion expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.

<b>1. táblázat: Igazolt és egyéb, potenciálisan jelentős gyógyszerkölsönhatások – a lumakaftor/ivakaftor kombináció egyéb gyógyszerekkel együtt történő alkalmazására vonatkozó adagolási ajánlások</b>		
<b>Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszercsoport:</b>		
<b>Gyógyszer neve</b>	<b>Hatás</b>	<b>Klinikai megjegyzés</b>
<b>Szisztémás kortikoszteroidok:</b> metilprednizolon, prednizon	LUM, IVA ↔  Metilprednizolon, prednizon ↓ A CYP3A LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a szisztémás kortikoszteroidok magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti a metilprednizolon és a prednizon expozícióját, ami mérsékelheti hatásosságukat.
<b>H2-blokkolók:</b> ranitidin	LUM, IVA ↔  Ranitidin ↑ vagy ↓ A P-gp potenciális indukálása vagy gátlása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a ranitidin adagjának módosítására lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció befolyásolhatja a ranitidin-expozíciót.
<b>Oralis antidiabetikumok:</b> repaglinid	LUM, IVA ↔  Repaglinid ↓ A CYP3A/2C8 LUM általi indukálása miatt	A kívánt klinikai hatás eléréséhez a repaglinid magasabb dózisára lehet szükség. A lumakaftor/ivakaftor kombináció csökkentheti a repaglinid expozícióját, ami mérsékelheti annak hatásosságát.
Megjegyzés: ↑ = növekszik, ↓ = csökken, ↔ = nem változik; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor. * Gyógyszerinterakciós vizsgálatok alapján. Az összes egyéb bemutatott gyógyszerinterakció elméleti alapon előre jelzett interakció.		

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

##### Terhesség

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

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az ivakaftor és/vagy lumakaftor és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekből származó rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok azt igazolták, hogy a lumakaftor és az ivakaftor egyaránt kiválasztódik a laktáló nőtény patkányok tejébe. Ezért az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A lumakaftor/ivakaftor

alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

#### Termékenység

A lumakaftor hím és nőtény patkányoknál nem befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat. Az ivakaftor hím és nőtény patkányoknál károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat. Legfeljebb napi 100 mg/kg-os adagok alkalmazása mellett nem figyeltek meg a hímek vagy nőtények termékenységére és reprodukciós mutatóira gyakorolt hatásokat (lásd 5.3 pont).

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

Az Orkambi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

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

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

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

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az összevont placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatok során lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt 12 éves és idősebb betegek által tapasztalt leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: dyspnoe (14,0% a placebo mellett tapasztalt 7,8%-kal szemben), hasmenés (11,0% a placebo mellett tapasztalt 8,4%-kal szemben) és hányinger (10,2% a placebo mellett tapasztalt 7,6%-kal szemben).

A betegek legalább 0,5%-ánál fellépő súlyos mellékhatások hepatobiliaris események voltak, például a transzaminázszintek megemelkedése, cholestaticus hepatitis és hepaticus encephalopathia.

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat mutatja be a *CFTR* génen *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó 12 éves és idősebb betegek klinikai vizsgálatok során végzett 24 hetes lumakaftor/ivakaftor-kezelésekor tapasztalt mellékhatásokat, melyek felsorolása szervrendszer, gyakoriság és mellékhatás szerint történt. A 2. táblázat az önmagában adott ivakaftor mellett tapasztalt mellékhatásokat is tartalmazza. A mellékhatások osztályozása a MedDRA gyakorisági besorolását követi: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

<b>2. táblázat: Mellékhatások lumakaftor/ivakaftor kombinációval és önmagában adott ivakaftorral kezelt betegeknél</b>		
<b>Szervrendszer</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatások</b>
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nagyon gyakori	Nasopharyngitis*
	gyakori	Felső légúti fertőzés, rhinitis
Érbetegségek és tünetek	nem gyakori	Hypertonia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Fejfájás*, szédülés*
	nem gyakori	Hepaticus encephalopathia†
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	gyakori	Fülfájás*, kellemetlen érzés a fülben*, tinnitus*, a dobhártya hyperaemiája*, vestibularis zavar*
	nem gyakori	Pangó váladék a fülben
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Orrdugulás*, dyspnoe
	gyakori	Kóros légzés, oropharyngealis fájdalom, pangó váladék a melléküregekben*, rhinorrhoea, belövellt garat*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	Hasi fájdalom*, hasmenés, hányinger
	gyakori	Flatulencia, hányás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	gyakori	A transzaminázszintek emelkedése
	nem gyakori	Cholestaticus hepatitis‡
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	Kiütés
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	gyakori	Rendszertelen menstruáció, dysmenorrhoea, metrorrhagia, csomó az emlőben*
	nem gyakori	Menorrhagia, amenorrhoea, polymenorrhoea, emlőgyulladás*, gynaecomastia*, az emlőbimbó rendellenessége*, az emlőbimbó fájdalma*, oligomenorrhoea
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	nagyon gyakori	Baktériumok jelenléte a köpetben*
	nem gyakori	Emelkedett vérnyomás

\*Ivakaftor monoterápiával (az Orkambi egyik összetevője) végzett klinikai vizsgálatok során a betegeknél megfigyelt mellékhatások és gyakoriságaik.

† 738-ból 1 beteg

‡ 738-ból 2 beteg

A hosszú távú, gyógyszerkezeléssel végzett (ún. „rollover”) biztonságossági és hatásossági vizsgálat (3. vizsgálat) során további 24 héten át lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegektől származó biztonságossági adatok hasonlóak voltak a 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatok során tapasztaltakhoz (lásd 5.1 pont).

#### Kiválasztott mellékhatások ismertetése

##### *Hepatobiliaris események*

A 24 hétig tartó, placebo-kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatok során az ULN 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszintek (ALT vagy AST) előfordulási gyakorisága a lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél rendre 0,8%, 2,0% és 5,2%, míg placebóval kezelt betegeknél 0,5%, 1,9% és 5,1% volt. A transzaminázokkal összefüggő mellékhatások incidenciája 5,1% volt a lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél, és 4,6% azoknál a betegeknél, akik placebót kaptak. Hét betegnél, akik lumakaftor/ivakaftor kombinációval végzett kezelésben részesültek, a májjal kapcsolatos súlyos nemkívánatos események léptek fel emelkedett transzamináz-értékekkel, köztük 3 betegnél az összbilirubinszint is emelkedett volt. A lumakaftor/ivakaftor kombináció alkalmazásának abbahagyása után a májfunkciós értékek minden betegnél visszatértek a kiindulási értékre vagy jelentős mértékben javultak (lásd 4.4 pont).

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során 7 olyan, lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt beteg közül, akiknél eleve cirrhosis és/vagy portalis hipertensio állt fenn, egy betegnél romló májfunkciót figyeltek meg emelkedett ALT-, AST- és bilirubinszint, valamint hepaticus

encephalopathia mellett. Ez a nemkívánatos esemény az adagolás megkezdésétől számított 5 napon belül lépett fel, és a lumakaftor/ivakaftor kombináció alkalmazásának abbahagyását követően rendeződött (lásd 4.4 pont).

#### *Légzőszervi tünetek*

A 24 hetes, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatok során a légzőszervi mellékhatások előfordulási gyakorisága (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe és kóros légzés) 26,3% volt a lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél, ezzel szemben 17,0% volt azoknál a betegnél, akik placebót kaptak. Ezek az események nagyobb gyakorisággal fordultak el azoknál a betegeknél, akiknél alacsonyabb volt a kezelés előtti FEV<sub>1</sub>; a 70 alatti ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknél 29,6%-ban, a 40 alatti ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkezőknél 37,7%-ban, míg a placebóval kezelt betegeknél ugyanezek az arányok rendre 21,0% és 21,4% voltak. A nemkívánatos eseményeknek körülbelül kétharmada a kezelés első hetében, és a legtöbb betegnél az adagolás megszakítása nélkül rendeződött. Az események többsége enyhe vagy közepes intenzitású volt, nem volt súlyos, és nem eredményezte a kezelés abbahagyását (lásd 4.4 pont).

#### *Menstruációs zavarok*

A 24 hetes, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatok során a menstruációs zavarok összesített előfordulási gyakorisága (amenorrhoea, dysmenorrhoea, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, metrorrhagia, oligomenorrhoea és polymenorrhoea) 9,9 % volt a lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt nőbetegeknél és 1,7% a placebóval kezelt nőknél. Ezek a menstruációval kapcsolatos tünetek gyakrabban léptek fel a hormonális fogamzásgátlót szedő nőbetegek alcsoportjában (25,0%), mint azoknál, akik nem szedtek hormonális fogamzásgátlókat (3,5%) (lásd 4.5 pont). Ezek a reakciók többnyire enyhe vagy közepes intenzitásúak voltak, és nem voltak súlyosak. A lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél ezeknek a reakcióknak körülbelül kétharmada rendeződött, medián időtartamuk 10 nap volt.

#### *Emelkedett vérnyomás*

A 24 hetes, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során a lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegek 0,9%-ánál (7/738) számoltak be emelkedett vérnyomással kapcsolatos mellékhatásokról (például hypertonia, emelkedett vérnyomás), míg a placebóval kezelt betegek egyikénél sem.

A lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm, diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 3,1 Hgmm, míg az átlagos diasztolés vérnyomásé 1,8 Hgmm volt. A placebo-kezelésben részesült betegeknél (átlagos kiindulási szisztolés vérnyomás 114 Hgmm, diasztolés vérnyomás: 69 Hgmm) az átlagos szisztolés vérnyomás maximális emelkedése a kiindulási értékhez képest 0,9 Hgmm, és az átlagos diasztolés vérnyomásé szintén 0,9 Hgmm volt.

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

#### Gyermekek és serdülők

A biztonságossági adatokat 194, 12-17 éves, CF-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegnél gyűjtötték, akik az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozták, és akik a III. fázisú placebo-kontrollos vizsgálatokban lumakaftor/ivakaftor kombinációt kaptak. A biztonságossági profil ezeknél a gyermek- és serdülőkorú betegeknél megfelelt a felnőtt betegeknél tapasztaltaknak.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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



## 4.9 Túladagolás

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

A szupraterápiás dózis adagolásának időszakában a terápiás dózis adagolásának időszakához képest fokozott, 5% feletti előfordulási gyakorisággal jelentkező nemkívánatos események a következők voltak: fejfájás, generalizált bőrkiütés és emelkedett transzaminázszint.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

#### Hatásmechanizmus

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

#### Farmakodinámiás hatások

*A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások:*

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

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

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

### *A szívfrekvencia csökkenése*

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

### Klinikai hatásosság

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

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

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

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

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

kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében az 1. és 2. vizsgálat összevont adatai alapján 3,39 százalékpont ( $P=0,0382$ ) volt a 40 alatti ppFEV<sub>1</sub>-értékkel rendelkező betegeknel és 2,47 százalékpont ( $P<0,0001$ ) a legalább 40-es ppFEV<sub>1</sub> -értékkel rendelkező betegeknel.

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

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

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

0,58). Ezeket az eredményeket az egyes vizsgálatok során végzett hierarchikus statisztikai próbák keretében nem tekintették statisztikailag szignifikánsnak.

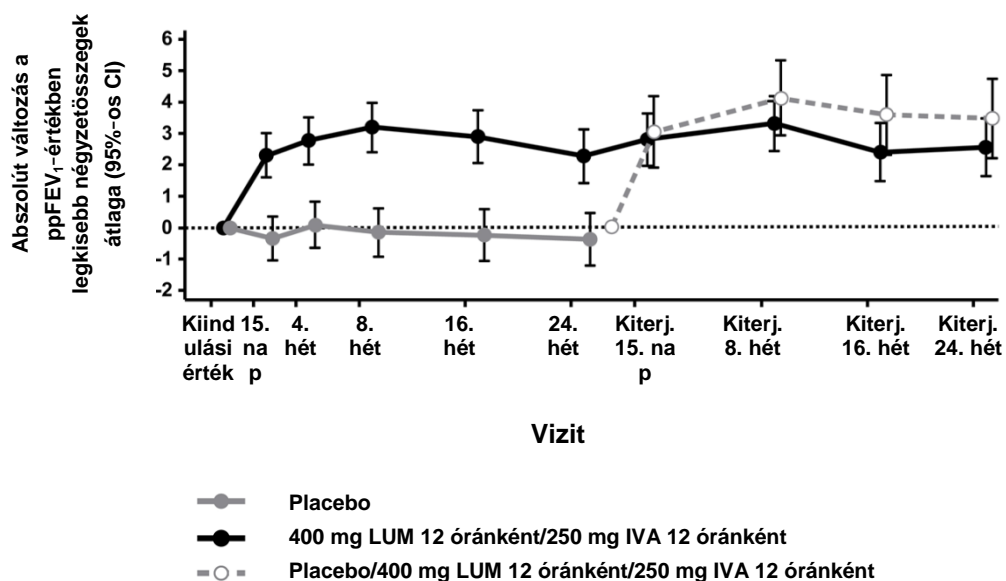
#### Hosszú távú biztonságossági és hatásossági, gyógyszer váltással végzett („rollover”) vizsgálat

A 3. vizsgálat egy III. fázisú, párhuzamos csoportos, multicentrikus, gyógyszer váltással végzett („rollover”) vizsgálat volt, amelybe CF-os betegeket vontak be az 1. vizsgálatból és a 2. vizsgálatból. Az 1108 beteg közül, akik az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban bármilyen kezelésben részesültek, 1029 (93%) beteget vontak be és részesítettek aktív kezelésben a 3. vizsgálat során. Ezt a 96 hetes vizsgálatot úgy tervezték, hogy értékelni lehessen a hosszú távú lumakaftor/ivakaftor kombinációval végzett kezelés biztonságosságát és hatásosságát, és a vizsgálat jelenleg is folyamatban van.

Végeztek egy *ad hoc* hatásossági elemzést, miután a 3. vizsgálat során az összes olyan betegnél megtörtént a 24. heti vizit (legfeljebb 48 heti kezelés után), akik az 1. vagy 2. vizsgálat során lumakaftor/ivakaftor kombinációt kaptak (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként). Az 1. vagy 2. vizsgálatban lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél a ppFEV<sub>1</sub>-értékben megfigyelt javulás a 3. vizsgálat során is fennmaradt (1. ábra). A 3. vizsgálat 24. hetére a ppFEV<sub>1</sub>-értékben bekövetkezett abszolút változás 2,6 százalékpont, míg a relatív változás 4,7% volt az 1. vizsgálat, illetve 2. vizsgálat kezdetén kapott értékhez képest. Az 1. vagy 2. vizsgálat során 24 héten át lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegek további 24 hét elteltével is javulást mutattak a BMI-ben. A 3. vizsgálat 24. hetében értékelve a BMI-ben bekövetkezett átlagos abszolút változás az 1., illetve 2. vizsgálat kezdetéhez képest 0,56 kg/m<sup>2</sup> volt ( $P < 0,0001$ ).

Ezenkívül az 1., illetve 2. vizsgálat során 24 héten át placebóval kezelt betegeknél a ppFEV<sub>1</sub>-értékben a 3. vizsgálat során végzett lumakaftor/ivakaftor-kezelés (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként) 15. napján megfigyelt javulás nagyságrendje (1. ábra) – vagyis a 3. vizsgálat kezdetéhez képest 3,0 százalékpontos abszolút és 4,8%-os relatív változás – hasonló volt az 1. és 2. vizsgálat aktív kezelési csoportjaiban megfigyelt javuláshoz. A kezdetben placebóval, majd lumakaftor/ivakaftor kombinációval (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként) kezelt betegeknél a 3. vizsgálat 24. hetében a BMI-ben az 1., illetve 2. vizsgálat kezdetéhez képest megfigyelt átlagos abszolút változás 0,34 kg/m<sup>2</sup> volt ( $P < 0,0001$ ).

**1. ábra A 3. vizsgálatban a várt FEV<sub>1</sub> százalékos értékében a vizsgálat kezdetéhez képest az egyes vizitekre bekövetkezett abszolút változás**



A hosszú távú adatok azt is jelzik, hogy a lumakaftor/ivakaftor kombináció korábbi megkezdése (400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor 12 óránként) csökkenti a pulmonalis exacerbatiók előfordulási gyakoriságát. A legfeljebb 48 héten át lumakaftor/ivakaftor kombinációval kezelt betegeknél a pulmonalis exacerbatiók évenkénti eseménygyakorisága (0,64; 95%-os CI: 0,55, 0,76) alacsonyabb volt, mint azoknál, akik az 1. vizsgálatban vagy a 2. vizsgálatban 24 héten át placebót kaptak, amelyet

a 3. vizsgálatban legfeljebb 24 héten át lumakaftor/ivakaftor kombináció alkalmazása követett (0,96; 95%-os CI: 0,79, 1,17).

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

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

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

### Gyermekek

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

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

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

### Felszívódás

A lumakaftor ismételt orális dózisainak beadása után a lumakaftor-expozíció a 24 óránként 25 mg-tól 1000 mg-ig terjedő tartományban általában a dózisarányosan emelkedett. A lumakaftor-expozíció az éhgyomorra történő bevételhez képest körülbelül 2,0-szeresére emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták. A lumakaftor medián (tartomány) t<sub>max</sub>-értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 4,0 óra (2,0; 9,0).

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

### Eloszlás

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

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

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

### Biotranszformáció

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

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

### Elimináció

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

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

### Májkárosodás

Közepes fokú májkárosodásban (Child Pugh B stádium, 7-9-es pontszám) szenvedő vizsgálati alanyoknál a lumakaftor/ivakaftor kombináció ismételt adagjainak 10 napon át történt alkalmazása után magasabb volt az expozíció (az  $AUC_{0-12hr}$  körülbelül 50%-kal, a  $C_{max}$  pedig körülbelül 30%-kal), mint a hasonló demográfiai jellemzőkkel rendelkező egészséges vizsgálati alanyoknál. Ezért közepes fokú (Child-Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél az Orkambi dózisát reggel két tablettára és este egy tablettára kell csökkenteni (a napi összdózis 600 mg lumakaftor/375 mg ivakaftor). Nem vizsgálták az enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium, 5-6-os pontszám) hatását az ivakaftorral kombinációban alkalmazott lumakaftor farmakokinetikájára, de az expozíció várt emelkedése 50%-nál alacsonyabb mértékű. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél ezért nem szükséges dózismódosítás.

Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium, 10-15-ös pontszám) szenvedő betegeknél nem végeztek vizsgálatokat, de az expozíció várhatóan nagyobb mértékű lesz, mint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért a lumakaftor/ivakaftor kombináció súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan, a reggel egy tablettát és este egy tablettát nem meghaladó maximális adagban (napi összdózis 400 mg lumakaftor/250 mg ivakaftor), a kezelés kockázatainak és előnyeinek mérlegelése után alkalmazandó (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

### Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatokat a lumakaftor/ivakaftor kombinációval. Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során a lumakaftort önmagában alkalmazták, a lumakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az össz radioaktivitásnak mindössze 8,6%-át nyerték vissza a vizeletből, 0,18%-át a változatlan kiindulási vegyület formájában). Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, melynek során az ivakaftort önmagában alkalmazták, az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (az össz radioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből). A kreatinin-clearance függvényében vizsgált clearance populációs farmakokinetikai elemzése során nem észleltek trendet az enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál. Ezért enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Ugyanakkor a lumakaftor/ivakaftor kombináció súlyos vesekárosodásban (a kreatinin-clearance legfeljebb 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazásakor óvatosság ajánlott.

### Idős betegek

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

### Nem

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

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

### Lumakaftor

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

### Ivakaftor

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

### *Biztonságossági farmakológia*

Az ivakaftor koncentrációfüggő gátló hatást gyakorolt a hERG (human ether-à-go-go related gene) farokáramaira 5,5  $\mu\text{M}$ -os  $\text{IC}_{15}$ -érték mellett, ami hasonló a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett az ivakaftor tekintetében kialakuló  $C_{\text{max}}$  értékhez (1,5  $\mu\text{M}$ ). Ugyanakkor nem figyeltek meg a QT-idő ivakaftor okozta megnyúlását egy kutyákkal, 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri adagok alkalmazásával végzett telemetriás vizsgálat során, illetve egy kutyáknál, napi 60 mg/kg-os dózisszinten, ismételt adagokkal végzett, legfeljebb 1 évig tartó vizsgálatok során regisztrált EKG-görbéken ( $C_{\text{max}}$  365 nap elteltével = 36,2-47,6  $\mu\text{M}$ ). Az ivakaftor kutyáknál 60 mg/kg-ig terjedő egyszeri orális dózisok mellett a vérnyomás paraméterek dózisfüggő, de átmeneti emelkedését idézte elő. A QT-szakasz részletes klinikai vizsgálatában, melynek során napi egyszer 600 mg lumakaftor/12 óránként 250 ivakaftor vagy napi egyszeri 1000 mg lumakaftor/12 óránként 450 mg ivakaftor alkalmazását vizsgálták, nem figyeltek meg számottevő változást a QTc-intervallumban vagy a vérnyomásban, ami azt igazolja, hogy ezek a nem klinikai eredmények klinikailag nem nyilvánulnak meg.

### *Vemhesség és termékenység*

Vemhes patkányoknál és nyulaknál a magzati fejlődés szervképződési szakaszában orálisan, patkányok esetében a lumakaftor/ivakaftor terápiás dózisa mellett emberben kialakuló ivakaftor-expozíció körülbelül 10-szeresének (az ivakaftorból és metabolitjaiból eredő expozíció), nyulaknál pedig 46-szorosának megfelelő adagokban adott ivakaftor nem volt teratogén hatású. Patkányoknál az ivakaftor toxikus anyai dózisosokban csökkent magzati testtömeget, valamint a nyaki borda, hypoplasiás borda, hullámos borda variációk, valamint sternum rendellenességek, köztük fúziók előfordulási gyakoriságának fokozódását eredményezte. Nem ismert, hogy ezek az eredmények milyen jelentőséggel bírnak az emberre nézve.

Hím és nőstény patkányoknál az ivakaftor napi 200 mg/kg-os adagja (ez hím patkányoknál kb. 11-szer, nőstényeknél pedig 14-szer magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, amelyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 150 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján határoztak meg) károsan befolyásolta a termékenységet és a reprodukciós mutatókat, amikor az anyaállatokat a vemhesség előtt és annak korai szakaszában kezelték. Nem figyeltek meg a hímek és nőstények termékenységére és reprodukciós mutatóira gyakorolt hatást legfeljebb napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett (ez kb. 8-szor magasabb expozíciót eredményez, mint az Orkambi ivakaftor összetevőjének maximális ajánlott humán dózisa mellett létrejövő expozíció, melyet ennél a speciesnél egy 6 hónapos, ismételt adagolású toxicitási vizsgálat során napi 100 mg/kg-os adag alkalmazása mellett a 90. napon mért expozícióból extrapolált, az ivakaftorra és metabolitjaira vonatkozó összegzett AUC alapján határoztak meg).

### *Peri- és postnatalis fejlődés*

Az ivakaftor nem idézett elő fejlődési rendellenességeket olyan vemhes patkányok utódjaiban, amelyek a vemhességtől az ellésig és elválasztásig terjedő időszakban napi 100 mg/kg-os adagban *per os* ivakaftort kaptak. A napi 100 mg/kg-os meghaladó dózisok 92%-os csökkenést idéztek elő a túlélésben és 98%-os csökkenést a laktációs mutatókban, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozták.

### *Fiatal állatok*

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

### Lumakaftor és ivakaftor

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Hipromellóz-acetát-szukcinát

Povidon K30

Nátrium-lauril-szulfát



Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Polivinil-alkohol

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Kármin (E120)

Brilliantkék FCF alumíniumlakk (E133)

Indigókármin alumíniumlakk (E132)

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

Ammónium-hidroxid

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

30°C alatt tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

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

Az Orkambi a következő kiszerelésekben kapható:

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

56 db tablettát tartalmazó kiszerelés (2 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag).

28 db tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Nincsenek különleges előírások.

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London

W2 6BD

Egyesült Királyság

Tel: +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/002

EU/1/15/1059/003

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

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

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

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

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

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

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

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
A kérelmezőnek egy hosszú távú, 5 éves, megfigyelésen alapuló vizsgálatot kell végeznie a lumakaftor/ivakaftor kombinációval cysticus fibrosisban szenvedő betegeknél, melynek egy jóváhagyott vizsgálati tervnek megfelelően mikrobiológiai és klinikai végpontok (például exacerbációk) egyaránt részét kell képezze. A kérelmezőnek elemzéseket 2017 decemberétől 2020-ig évente, a vizsgálati zárójelentést pedig 2021 decemberéig kell benyújtania.	Végleges vizsgálati zárójelentés 2021. december

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta  
lumakaftor/ivakaftor

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

112 db filmtabletta (4 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag).  
56 db filmtabletta (2 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag).  
28 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használati utasítás

Reggel  
Este

Vegyen be egészben 2 tablettát 12 óránként (reggel és este), zsírtartalmú étellel együtt (kivéve, ha kezelőorvosa másként utasította).

Az ORKAMBI szedését a hét bármely napján megkezdheti.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES



**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30°C alatt tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

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

EU/1/15/1059/001  
EU/1/15/1059/002  
EU/1/15/1059/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

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

Orkambi

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg tableta  
lumakaftor/ivakaftor

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Reggel

Este

## **A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÖZBÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta  
lumakaftor/ivakaftor

#### **2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE**

200 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz tablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Használati utasítás

Reggel

Este

Vegyen be egészben 2 tablettát 12 óránként (reggel és este), zsírtartalmú étellel együtt (kivéve, ha kezelőorvosa másként utasította).

Az ORKAMBI szedését a hét bármely napján megkezdheti.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

30°C alatt tárolandó.

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

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

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

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

EU/1/15/1059/001-003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Orkambi

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta

lumakaftor/ivakaftor

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

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Az Orkambi nevű gyógyszer cisztikus fibrózis (CF) hosszú távú kezelésére szolgál 12 éves és idősebb gyermekeknél, akiknél az úgynevezett cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor (CFTR) nevű fehérjét kódoló gént érintő specifikus elváltozás (úgynevezett *F508del* mutáció) áll fenn, amely fontos szerepet játszik a tüdőben a nyák áramlásának szabályozásában. A mutációt hordozó személyeknél kóros CFTR fehérje termelődik. A sejtek két példányban tartalmazzák a *CFTR* gént. Az Orkambi-t azoknál a betegeknél alkalmazzák, akiknél az *F508del* mutáció mindkét példányt érinti.

Az Orkambi két hatóanyagot, a lumakaftor és az ivakaftor tartalmazza, amelyek együtt hatva javítják a kóros CFTR fehérje működését. A lumakaftor növeli a rendelkezésre álló CFTR mennyiségét, az ivakaftor pedig abban segít, hogy a kóros fehérje megfelelőbben működjön.

Az Orkambi szedése során azt tapasztalhatja, hogy könnyebb a légzése, nem betegszik meg olyan gyakran, és/vagy könnyebben tudja növelni testtömegét.

#### 2. Tudnivalók az Orkambi szedése előtt

##### Ne szedje az Orkambi-t

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

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mondja el kezelőorvosának, ha arról tájékoztatták Önt, hogy máj- vagy vesebetegsége van, mert ebben az esetben lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Orkambi adagját.

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

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

Az Orkambi szedése során kezelőorvosa elvéggez néhány vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából, különösen a kezelés első évében.

Az Orkambi szedésének megkezdésekor légúti tüneteket, például légszomjat vagy mellkasi szorító érzést figyeltek meg a betegeknél. Ha nem megfelelő Önnél a légzésfunkciós vizsgálat eredménye, kezelőorvosa gyakrabban ellenőrizni fogja Önt az Orkambi szedésének megkezdésekor.

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

A szemlencsét érintő rendellenességet (szürkehályogot) észleltek az Orkambi egyik összetevőjével, ivakaftorral kezelt néhány gyermek- és serdülőkorú betegeknél, amely a látást nem befolyásolta.

Kezelőorvosa bizonyos szemészeti vizsgálatokat végeztethet Önnél az Orkambi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

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

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

### **Gyermekek**

Nem ismert, hogy 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél biztonságos és hatékony-e az Orkambi. Ezért az Orkambi 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható.

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

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

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

- Antibiotikumok (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;
- Antikonvulzív gyógyszerek (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák), például: fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin;
- Benzodiazepinek (szorongás, álmatlanság [inszomnia], idegesség stb. kezelésére alkalmazzák), például: midazolám, triazolám;
- Gombafertőzés elleni gyógyszerek (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák), például: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol;

- Immunszuppresszív szerek (szervtranszplantáció után alkalmazzák), például: ciklosporin, everolimusz, szírolimusz;
- Gyógynövénykészítmények, például: Lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*)
- Allergia elleni gyógyszerek (allergiák és/vagy asztma kezelésére alkalmazzák), például: montelukaszt, fexofenadin;
- Antidepresszáns gyógyszerek (depresszió kezelésére alkalmazzák), például: citaloprárn, eszitaloprárn, szertralín, bupropion;
- Gyulladásgátló gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák), például: ibuprofén;
- H<sub>2</sub>-blokkoló gyógyszerek (a gyomorsav mennyiségének csökkentésére alkalmazzák), például: ranitidin;
- Szívglükozidok (enyhe-közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség és a pitvarfibrilláció nevű szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák), például: digoxin;
- Véralvadásgátlók (a vérben és az erekben vérrögök kialakulásának és növekedésének megakadályozására alkalmazzák), például: warfarin, dabigatrán;
- Fogamzásgátló gyógyszerek (terhesség megelőzésére alkalmazzák): szájon át, injekcióban alkalmazandó és implantálható fogamzásgátlók, továbbá fogamzásgátló bőrtapaszkok, amelyek etinilösztadiolt, noretindront és egyéb progesztogéneket tartalmazhatnak. Orkambi-val együtt adva ezek a fogamzásgátló módszerek nem tekinthetők hatékonynak;
- Kortikoszteroid gyógyszerek (gyulladás kezelésére alkalmazzák): metilprednizolon, prednizon;
- Protonpumpa-gátló gyógyszerek (gyomorsav-visszafolyás és fekélyek kezelésére alkalmazzák): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol;
- Szájon át alkalmazható antidiabetikumok (2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák): repaglinid.

### **Terhesség és szoptatás**

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

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

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

Az Orkambi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.



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

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

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

#### **Adag**

A készítmény ajánlott adagja 12 éves és idősebb betegek számára naponta kétszer két tablettát (12 órás különbséggel bevéve, naponta összesen négy tablettát [800 mg lumakaftor/500 mg ivakaftor]).

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

- Közepes súlyosságú májproblémák: az adag csökkenthető reggel két és este két tablettára (összesen 600 mg lumakaftor/375 mg ivakaftor naponta).
- Súlyos májproblémák: az adag 12 óránként egy tablettára csökkenthető (200 mg lumakaftor/125 mg ivakaftor).

#### **Az alkalmazás módja**

Az Orkambi-t szájon át kell bevenni.

A tablettát egészben nyelje le! Ne rágja össze, ne törje el, és ne oldja fel a tablettákat!

A zsírtartalmú ételt vagy kisétkezést közvetlenül az Orkambi bevétele előtt vagy után kell elfogyasztani.

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

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek;
- húskok, olajos hal;
- avokádó, humusz, szója alapú termékek (tofu);
- müzliszeletek vagy italok.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

Az Orkambi súlyos mellékhatásai közé tartoznak az emelkedett májenzimszintek, a májkárosodás, valamint az elégtelen májműködés okozta zavartság. Ezek a súlyos mellékhatások nem gyakoriak. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha jelentős tüneteket, például a felhas jobb oldalán jelentkező fájdalmat vagy kellemetlen érzést, a szem fehér részének sárgás elszíneződését, étvágytalanságot, hányingert vagy hányást, illetve sötét vizeletet tapasztal.

Az Orkambi és az önmagában adott ivakaftor (csillaggal jelölve) alkalmazása mellett tapasztalt mellékhatások:

**Nagyon gyakori** - 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek:

- fejfájás\*;
- hasi fájdalom\*;
- orrdugulás\*;
- nátha\*;
- légszomj;
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása;
- szédülés\*;
- hányinger;
- hasmenés.

**Gyakori** - 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- mellkasi szorító érzés;
- pangó váladék az arcüregben\*;
- felső légúti fertőzés;
- torokfájás;
- orrdugulás vagy orrfolyás;
- bélgázok távozása;
- bőrkiütés;
- hányás;
- torokgyulladás\*;
- rendszertelen havivérzés (menstruáció) vagy fájdalmas menstruáció;
- fülfájás, kellemetlen érzés a fülben\*;
- fülcsengés\*;
- vörösség a fül belsejében\*;
- csomó az emlőben\*.

**Nem gyakori** - 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek:

- kóros havivérzések, beleértve a menstruáció kimaradását vagy ritka jelentkezését, illetve a gyakoribbá váló vagy erősebb menstruációs vérzéseket;
- vérnyomás-emelkedés;
- pangó váladék a fülben\*;
- emlőgyulladás\*;
- az emlő megnagyobbodása\*;
- az emlőbimbó elváltozásai vagy fájdalma\*.

## **Mellékhatások bejelentése**

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

30°C alatt tárolandó.

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

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

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

A készítmény hatóanyagai a lumakaftor és az ivakaftor. 200 mg lumakaftort és 125 mg ivakaftort tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz; kroszkármellóz-nátrium; hipromellóz-acetát-szukcinát; povidon K30; nátrium-lauril-szulfát; magnézium-sztearát.
- Tablettabevonat: polivinil-alkohol, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, talkum, kármin (E120), brillantkék FCF alumíniumlakk (E133), indigókármin alumíniumlakk (E132).
- Jelölőfesték: sellak, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol, ammónium-hidroxid.

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

Az Orkambi 200 mg/125 mg filmtabletta (tabletta) rózsaszín, ovális alakú tabletták (méretek: 14 × 8,4 × 6,8 mm), melynek egyik oldalán „2V125” felirat szerepel fekete jelölőfestékkel.

Az Orkambi a következő kiszerelésekben kapható:

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

56 db tablettát tartalmazó kiszerelés (2 db, egyenként 28 tablettát tartalmazó csomag).

28 db tablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és gyártó**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London

W2 6BD

Egyesült Királyság

Tel.: +44 (0) 1923 437672

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság  
Tel: +44 (0) 28 3836 3363

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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