

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία ροζ χρώματος με ωοειδές σχήμα (διαστάσεις 14 × 7,6 × 4,9 mm), με εκτυπωμένη την ένδειξη «1V125» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δισκία ροζ χρώματος με ωοειδές σχήμα (διαστάσεις 14 × 8,4 × 6,8 mm), με εκτυπωμένη την ένδειξη «2V125» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία Orkambi ενδείκνυνται για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση (ΚΙ) ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Orkambi θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της ΚΙ. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης για την επιβεβαίωση της παρουσίας της μετάλλαξης *F508del* σε αμφότερα τα αλληλόμορφα του γονιδίου *CFTR*.

## Δοσολογία

**Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω**

Ηλικία	Δόση	Ολική ημερήσια δόση
6 έως 11 ετών	2 δισκία lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg κάθε 12 ώρες	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 ετών και άνω	2 δισκία lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg κάθε 12 ώρες	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Οι ασθενείς μπορούν να ξεκινήσουν τη θεραπεία οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Ένα κανονικό ή πρόχειρο γεύμα που περιέχει λίπος θα πρέπει να καταναλώνεται λίγο πριν ή λίγο μετά τη χορήγηση δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μια δόση εντός 6 ωρών από τη στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή που περιέχει λίπος. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μια διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

### *Συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν ξεκινά θεραπεία με αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν Orkambi. Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, μειώστε τη δόση σε ένα δισκίο ημερησίως (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών, lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω) για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας προκειμένου να καταστεί δυνατή η επίδραση επαγωγής του lumacaftor σε σταθερή κατάσταση. Μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να συνεχίζεται η συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Εάν η θεραπεία διακοπεί για περισσότερο από μία εβδομάδα και στη συνέχεια ξεκινήσει εκ νέου, ενώ παράλληλα λαμβάνονται ισχυροί αναστολείς του CYP3A, μειώστε τη δόση σε ένα δισκίο ημερησίως (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών, lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω) για την πρώτη εβδομάδα της επανέναρξης της θεραπείας. Μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να συνεχίζεται η συνιστώμενη ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από ή ίση με 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh), συνιστάται μια μείωση της δόσης.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh), αλλά αναμένεται η έκθεση να είναι υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, μετά από στάθμιση των κινδύνων και των οφελών της θεραπείας, το Orkambi θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε μια μειωμένη δόση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Για προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, βλ. Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Συστάσεις προσαρμογής της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**

<b>Ηπατική δυσλειτουργία</b>	<b>Προσαρμογή της δόσης</b>	<b>Ολική ημερήσια δόση</b>
Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh)	Καμία προσαρμογή της δόσης	<u>Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών</u> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor  <u>Για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω</u> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh)	<u>Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών</u> 2 δισκία των 100 mg/125 mg το πρωί + 1 δισκίο των 100 mg/125 mg το βράδυ (12 ώρες αργότερα)  <u>Για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω</u> 2 δισκία των 200 mg/125 mg το πρωί + 1 δισκίο των 200 mg/125 mg το βράδυ (12 ώρες αργότερα)	<u>Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών</u> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor  <u>Για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω</u> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh)	<u>Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών</u> 1 δισκίο των 100 mg/125 mg το πρωί + 1 δισκίο των 100 mg/125 mg το βράδυ (12 ώρες αργότερα) ή μια μειωμένη ημερήσια δόση  <u>Για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω</u> 1 δισκίο των 200 mg/125 mg το πρωί + 1 δισκίο των 200 mg/125 mg το βράδυ (12 ώρες αργότερα) ή μια μειωμένη ημερήσια δόση	<u>Για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών</u> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor ή μια μειωμένη ημερήσια δόση  <u>Για ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω</u> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor ή μια μειωμένη ημερήσια δόση

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Orkambi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να μασήσουν, να σπάσουν ή να διαλύσουν τα δισκία.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη *F508del* σε ένα αλληλόμορφο συν ένα δεύτερο αλληλόμορφο με μια μετάλλαξη που προβλέπεται να οδηγήσει σε έλλειψη παραγωγής της CFTR ή που δεν ανταποκρίνεται *in vitro* στο ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας III) στο γονίδιο *CFTR*

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας III) στο γονίδιο *CFTR* σε ένα αλληλόμορφο, με ή χωρίς τη μετάλλαξη *F508del* στο άλλο αλληλόμορφο. Δεδομένου ότι η έκθεση στο ivacaftor είναι πολύ σημαντικά μειωμένη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lumacaftor, ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. δυσφορία στο στήθος, δύσπνοια, βρογχόσπασμος και αναπνοή μη φυσιολογική) ήταν πιο συχνές κατά την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Σοβαρά αναπνευστικά συμβάντα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο ( $ppFEV_1$ ) < 40, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Είναι περιορισμένη η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με  $ppFEV_1$  < 40 και συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση αυτών των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε επίσης παροδική μείωση στο  $FEV_1$  σε ορισμένους ασθενείς μετά την έναρξη του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Δεν υπάρχει εμπειρία για την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με πνευμονική παρόξυνση και η έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με πνευμονική παρόξυνση δεν συνιστάται.

#### Επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης προχωρημένης ηπατικής νόσου, μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με ΚΙ. Έχει αναφερθεί επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Ρήξη της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε θάνατο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΚΙ και προϋπάρχουσα κίρρωση με πυλαία υπέρταση που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας και η δόση θα πρέπει να μειώνεται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

## Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά έχουν αναφερθεί αυξημένες τρανσαμινάσες σε ασθενείς με ΚΙ που λάμβαναν lumacaftor/ivacaftor. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις έχουν συσχετιστεί με ταυτόχρονες αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη ορού. Αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Επειδή μια συσχέτιση με ηπατική βλάβη δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνιστώνται αξιολογήσεις των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνη) πριν την έναρξη της θεραπείας με lumacaftor/ivacaftor, κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό αυξήσεων της ALT, AST ή χολερυθρίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης.

Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης της ALT ή AST, με ή χωρίς αυξημένη χολερυθρίνη (είτε ALT ή AST > 5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN], ή της ALT ή AST > 3 x ULN με χολερυθρίνη > 2 x ULN ή/και κλινικά εμφανή ίκτερο), η χορήγηση δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να διακόπτεται και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι διαταραχές. Θα πρέπει να διεξάγεται λεπτομερής διερεύνηση των δυνητικών αιτιών και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν κλινική εξέλιξη. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για την εκ νέου χορήγηση δόσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

## Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

### *Υποστρώματα του CYP3A*

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A ή υποστρώματα με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορμονικά αντισυλληπτικά, συμπεριλαμβανομένων από στόματος, ενεσίμων, διαδερμικών και εμφυτεύσιμων, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης όταν συγχορηγούνται με Orkambi (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A*

Το ivacaftor είναι ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort [*Υπερικόν το διάτρητον*, *Hypericum perforatum*]) (βλ. παράγραφο 4.5).

## Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

## Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor και μονοθεραπεία με ivacaftor. Αν και ήταν παρόντες άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών και έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που να αποδίδεται στο ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.3). Συνιστώνται αρχικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor.

## Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με ανοσοκατασταλτικά.

## Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Με βάση την έκθεση και τις ενδεικνυόμενες δόσεις, το προφίλ αλληλεπιδράσεων θεωρείται ότι είναι το ίδιο για όλες τις περιεκτικότητες και φαρμακοτεχνικές μορφές.

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και το ivacaftor είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Υπάρχει πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor όταν συγχωρηγούνται, καθώς επίσης και για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor

#### *Αναστολείς του CYP3A*

Η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, δεν επηρέασε την έκθεση στο lumacaftor, αλλά αύξησε την έκθεση στο ivacaftor κατά 4,3 φορές. Λόγω της επίδρασης επαγωγής του lumacaftor στο CYP3A, σε σταθερή κατάσταση, η καθαρή έκθεση στο ivacaftor όταν συγχωρηγείται με έναν αναστολέα του CYP3A δεν αναμένεται να υπερβεί την έκθεση εκείνη όταν χορηγείται ελλείψει του lumacaftor σε δόση των 150 mg κάθε 12 ώρες, την εγκεκριμένη δόση της μονοθεραπείας με ivacaftor.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν ξεκινά θεραπεία με αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν lumacaftor/ivacaftor. Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A.

#### *Επαγωγείς του CYP3A*

Η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, είχε ελάχιστη επίδραση στην έκθεση στο lumacaftor, αλλά μείωσε την έκθεση στο ivacaftor (AUC) κατά 57%. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A.

### Πιθανότητα για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Υποστρώματα του CYP3A*

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Το ivacaftor είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Η καθαρή επίδραση της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor αναμένεται να είναι ισχυρή επαγωγή του CYP3A. Συνεπώς, η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με υποστρώματα του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση σε αυτά τα υποστρώματα (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Υποστρώματα της P-gp*

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor έχει τη δυνατότητα τόσο να αναστέλλει όσο και να επάγει την P-gp. Επιπλέον, μια κλινική μελέτη με μονοθεραπεία με ivacaftor έδειξε ότι το ivacaftor είναι

ένας ασθενής αναστολέας της P-gp. Συνεπώς, η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη) μπορεί να μεταβάλει την έκθεση σε αυτά τα υποστρώματα.

#### Υποστρώματα των CYP2B6 και CYP2C

Δεν έχει ερευνηθεί *in vivo* η αλληλεπίδραση με υποστρώματα των CYP2B6 και CYP2C. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το lumacaftor έχει τη δυνατότητα να επάγει τα CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ωστόσο, η αναστολή των CYP2C8 και CYP2C9 έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro*. Επιπλέον, μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9. Συνεπώς, η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει (δηλ., είτε να αυξήσει είτε να μειώσει) την έκθεση σε υποστρώματα των CYP2C8 και CYP2C9, να μειώσει την έκθεση σε υποστρώματα του CYP2C19 και να μειώσει σημαντικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP2B6.

#### Πιθανότητα αλληλεπίδρασης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με μεταφορείς

Πειράματα *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor είναι ένα υπόστρωμα για την Πρωτεΐνη Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του Orkambi με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την BCRP ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση lumacaftor στο πλάσμα. Το lumacaftor αναστέλλει τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και 3. Το lumacaftor και το ivacaftor είναι αναστολείς της BCRP. Η συγχορήγηση του Orkambi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για μεταφορά από τους OAT1/3 και BCRP ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Το lumacaftor και το ivacaftor δεν είναι αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3 και των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1 και 2. Το ivacaftor δεν είναι αναστολέας των OAT1 και OAT3.

#### Τεκμηριωμένες και άλλες πιθανά σημαντικές αλληλεπιδράσεις

Ο Πίνακας 3 παρέχει την τεκμηριωμένη ή προβλεπόμενη επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή την επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στον Πίνακα 3 προέρχονται κυρίως από μελέτες *in vitro*. Οι συστάσεις που παρέχονται στο πεδίο «Κλινικό σχόλιο» στον Πίνακα 3 βασίζονται σε μελέτες αλληλεπιδράσεων, την κλινική σημασία ή τις προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω των οδών αποβολής. Αλληλεπιδράσεις που έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία παρατίθενται πρώτες στον πίνακα.



**Πίνακας 3: Τεκμηριωμένες και άλλες πιθανά σημαντικές αλληλεπιδράσεις – συστάσεις δόσης για χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία</b>		
Αντιαλλεργικά: μοντελουκάστη	↔ LUM, IVA  ↓ μοντελουκάστης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8/2C9 από το LUM	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη μοντελουκάστη. Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, όπως είναι λογικό, όταν συγχορηγείται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη μοντελουκάστη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.
φεξοφαιναδίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ φεξοφαιναδίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της φεξοφαιναδίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη φεξοφαιναδίνη.

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιβιοτικά:</b> κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη	↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από τις κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη  ↓ κλαριθρομυκίνης, τελιθρομυκίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν ξεκινά θεραπεία με κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Η δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να μειώνεται σε ένα δισκίο ημερησίως για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας όταν η χορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor ξεκινά σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής σε αυτά τα αντιβιοτικά θεραπείας, όπως η αζιθρομυκίνη. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.</p>
ερυθρομυκίνη	↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από την ερυθρομυκίνη  ↓ ερυθρομυκίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν συγχωρηγείται με την ερυθρομυκίνη.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής στην ερυθρομυκίνη θεραπείας, όπως η αζιθρομυκίνη. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην ερυθρομυκίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιεπιληπτικά:</b> καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη	<p>↔ LUM            ↓ IVA            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από αυτά τα αντιεπιληπτικά</p> <p>↓ καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιεπιληπτικά. Οι εκθέσεις στο ivacaftor και τα αντιεπιληπτικά μπορεί να μειωθούν σημαντικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αμφοτέρων των δραστικών ουσιών.</p>
<b>Αντιμυκητιασικά:</b> ιτρακοναζόλη*, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	<p>↔ LUM            ↑ IVA            Λόγω της αναστολής του CYP3A από αυτά τα αντιμυκητιασικά</p> <p>↓ ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, βορικοναζόλης            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM</p> <p>↓ ποσακοναζόλης            Λόγω της επαγωγής της UGT από το LUM</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν ξεκινά θεραπεία με αυτά τα αντιμυκητιασικά σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Η δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να μειώνεται σε ένα δισκίο ημερησίως για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας όταν ξεκινά η χορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν αυτά τα αντιμυκητιασικά.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιμυκητιασικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων εκ διαφυγής, εάν είναι απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα τέτοιου είδους. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτά τα αντιμυκητιασικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.</p>

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
Φλουκοναζόλη	<p>↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από τη φλουκοναζόλη</p> <p>↓ φλουκοναζόλης Λόγω της επαγωγής από το LUM. Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης ως αμετάβλητο φάρμακο. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μικρή μείωση στην έκθεση στη φλουκοναζόλη με ισχυρούς επαγωγείς</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν συγχωρηγείται με τη φλουκοναζόλη.</p> <p>Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της φλουκοναζόλης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη φλουκοναζόλη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>
Αντιφλεγμονώδη: Ιβουπροφαίνη	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ιβουπροφαίνης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8/2C9 από το LUM</p>	<p>Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ιβουπροφαίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιμυκοβακτηριακά:</b> ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη*, ριφαπεντίνη	↔ LUM ↓ IVA Λόγω της επαγωγής του CYP3A από αντιμυκοβακτηριακά  ↓ ριφαμπουτίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM  ↔ ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιμυκοβακτηριακά. Η έκθεση στο ivacaftor θα μειωθεί, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor.  Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ριφαμπουτίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη ριφαμπουτίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.
<b>Βενζοδιαζεπίνες:</b> μιδαζολάμη, τριαζολάμη	↔ LUM, IVA  ↓ μιδαζολάμης, τριαζολάμης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτές τις βενζοδιαζεπίνες. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα μειώσει τις εκθέσεις στη μιδαζολάμη και τριαζολάμη, γεγονός το οποίο θα μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>Ορμονικά αντισυλληπτικά:</b> αιθινυλοιστραδιόλη, νορεθινδρόνη και άλλα προγεσταγόνα	↓ αιθινυλοιστραδιόλη ς, νορεθινδρόνης και άλλων προγεσταγόνων Λόγω της επαγωγής των CYP3A/UGT από το LUM	Ορμονικά αντισυλληπτικά, συμπεριλαμβανομένων από στόματος, ενεσίμων, διαδερμικών και εμφυτεύσιμων, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης όταν συγχωρηγούνται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στα ορμονικά αντισυλληπτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.

<b>Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Ανοσοκατασταλτικά:</b> κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους (που χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου)	↔ LUM, IVA  ↓ κυκλοσπορίνης, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα ανοσοκατασταλτικά. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα μειώσει την έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά αυτών των ανοσοκατασταλτικών. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων:</b> εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη	↔ LUM, IVA  ↓ εσομεπραζόλης, λανσοπραζόλης, ομεπραζόλης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C19 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτούς τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>Φυτικά:</b> St John's wort ( <i>Υπερικόν το διάτρητον, Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το St. John's wort	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με το St. John's wort. Η έκθεση στο ivacaftor θα μειωθεί, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor.
<b>Άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με κλινική σημασία</b>		
<b>Αντιαρρυθμικά:</b> διγοξίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ διγοξίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Η συγκέντρωση της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται και η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη διγοξίνη.

<b>Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Αντιπηκτικά:</b> δαμπικατράνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ δαμπικατράνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P- gp	Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της δαμπικατράνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη δαμπικατράνη.
βαρφαρίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ βαρφαρίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής του CYP2C9 από το LUM	Η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται όταν απαιτείται συγχωρήγηση της βαρφαρίνης με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη βαρφαρίνη.
<b>Αντικαταθλιπτικά:</b> σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη	↔ LUM, IVA  ↓ σιταλοπράμης, εσιταλοπράμης, σερτραλίνης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C19 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτά τα αντικαταθλιπτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
βουπροπιόνη	↔ LUM, IVA  ↓ βουπροπιόνης Λόγω της επαγωγής του CYP2B6 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της βουπροπιόνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη βουπροπιόνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.

<b>Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Κορτικοστεροειδή, συστηματικά:</b> μεθυλοπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη	↔ LUM, IVA  ↓ μεθυλοπρεδνιζολόνης, πρεδνιζόνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των συστηματικών κορτικοστεροειδών για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις στη μεθυλοπρεδνιζολόνη και πρεδνιζόνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>H2 αναστολείς:</b> ρανιτιδίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ ρανιτιδίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρανιτιδίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη ρανιτιδίνη.
<b>Υπογλυκαιμικά από στόματος:</b> ριπαγλινίδη	↔ LUM, IVA  ↓ ριπαγλινίδης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ριπαγλινίδης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη ριπαγλινίδη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.

Σημείωση: ↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή, LUM = lumacaftor, IVA = ivacaftor.

\* Βάσει κλινικών μελετών αλληλεπιδράσεων. Όλες οι άλλες αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται έχουν προβλεφθεί.

#### *Εξετάσεις ούρων ψευδώς θετικές για την THC*

Έχουν υπάρξει αναφορές για προληπτικές εξετάσεις ούρων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την τετραϋδροκανναβινόλη (THC) σε ασθενείς που λαμβάνουν Otkambi. Για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής μεθόδου επιβεβαίωσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το lumacaftor και το ivacaftor δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην ανάπτυξη και αναπαραγωγική ικανότητα, ενώ παρατηρήθηκαν επιδράσεις με το ivacaftor μόνο σε δόσεις τοξικές για



τις μητέρες (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το lumacaftor ή/και το ivacaftor και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση τόσο του lumacaftor όσο και του ivacaftor στο γάλα θηλυκών επίμυων που θηλάζαν. Συνεπώς, οι κίνδυνοι στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορούν να αποκλειστούν. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τον άνθρωπο για τις επιδράσεις του lumacaftor ή/και του ivacaftor στη γονιμότητα. Το lumacaftor δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες. Το ivacaftor επιδείνωσε τους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ivacaftor, το οποίο είναι ένα από τα δραστικά συστατικά του Orkambi, έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ivacaftor μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνεται συμβουλή στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη ενώ λαμβάνουν Orkambi να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 ήταν δύσπνοια (14,0% έναντι 7,8% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο), διάρροια (11,0% έναντι 8,4% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο) και ναυτία (10,2% έναντι 7,6% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν συμβάντα του ήπατος και των χοληφόρων, π.χ. αυξήσεις των τρανσαμινασών, χολοστατική ηπατίτιδα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμές 1 και 2) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 7), οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία με ivacaftor παρέχονται επίσης στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ivacaftor**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα*
	συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	όχι συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη*
	όχι συχνές	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια†
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	συχνές	Ωταλγία*, δυσφορία του ωτός*, εμβοές*, υπεραιμία του τυμπανικού υμένα*, αιθουσαία διαταραχή*
	όχι συχνές	Συμφόρηση του ωτός*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	πολύ συχνές	Ρινική συμφόρηση, δύσπνοια, παραγωγικός βήχας, παραγωγή πτυέλων αυξημένη
	συχνές	Αναπνοή μη φυσιολογική, στοματοφαρυγγικό άλγος, συμφόρηση κόλπων του προσώπου*, ρινόρροια, φαρυγγικό ερύθημα*, βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, ναυτία
	συχνές	Μετεωρισμός, έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	συχνές	Αυξήσεις των τρανσαμινασών
	όχι συχνές	Χολοστατική ηπατίτιδα‡
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές	Έμμηνος ρύση ακανόνιστη, δυσμηνόρροια, μητρορραγία, όγκος μαστών*
	όχι συχνές	Μηνορραγία, αμηνόρροια, πολυμηνόρροια, φλεγμονή μαστών*, γυναικομαστία*, διαταραχή θηλής μαστού*, άλγος θηλής μαστού*, ολιγομηνόρροια
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές	Βακτήρια στα πτύελα*
	συχνές	Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη
	όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία με ivacaftor

† 1 ασθενής εκ των 738

‡ 2 ασθενείς εκ των 738

Τα δεδομένα ασφάλειας από 1.029 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*, που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες στην κυλιόμενη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (δοκιμή 3) ήταν παρόμοια με τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 0,8%, 2,0% και 5,2%, και 0,5%, 1,9% και 5,1% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετιζόνταν με τις τρανσαμινάσες ήταν 5,1% και 4,6% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Επτά ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor είχαν σοβαρές

ανεπιθύμητες ενέργειες με αυξημένες τρανσαμινάσες που σχετίζονταν με το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένων 3 με ταυτόχρονη αύξηση στην ολική χολερυθρίνη. Μετά τη διακοπή του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor, οι εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα ή βελτιώθηκαν ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταξύ των 7 ασθενών με προϋπάρχουσα κίρρωση ή/και πυλαία υπέρταση που έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, Φάσης 3 μελέτες, επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας με αυξημένες ALT, AST, χολερυθρίνη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρατηρήθηκαν σε έναν ασθενή. Το συμβάν εμφανίστηκε εντός 5 ημερών από την έναρξη της χορήγησης δόσης και αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά περιπτώσεις ρήξης της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΚΙ και προϋπάρχουσα κίρρωση με πυλαία υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, βρογχόσπασμος και αναπνοή μη φυσιολογική) ήταν 26,3% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με 17,0% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με χαμηλότερο FEV<sub>1</sub> πριν από τη θεραπεία. Περίπου τα τρία τέταρτα των συμβάντων ξεκίνησαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας, και στους περισσότερους ασθενείς αποκαταστάθηκαν χωρίς διακοπή της χορήγησης δόσης. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια μιας Φάσης 3β κλινικής μελέτης ανοικτής επισήμανσης 24 εβδομάδων (δοκιμή 5) σε 46 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένη πνευμονοπάθεια (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 29,1 κατά την έναρξη (εύρος: 18,3 έως 42,0)], η επίπτωση των αναπνευστικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 65,2%. Στην υποομάδα των 28 ασθενών, οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία στην πλήρη δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (2 δισκία κάθε 12 ώρες), η επίπτωση ήταν 71,4%, και στους 18 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία σε μειωμένη δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (1 δισκίο κάθε 12 ώρες για έως και 2 εβδομάδες, που στη συνέχεια αυξήθηκε στην πλήρη δόση), η επίπτωση ήταν 55,6%. Από τους ασθενείς που ξεκίνησαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor στην πλήρη δόση, ένας ασθενής εμφάνισε μια σοβαρή αναπνευστική ανεπιθύμητη ενέργεια, σε τρεις ασθενείς στη συνέχεια μειώθηκε η δόση και τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μειώσεις ή διακοπές της δόσης σε ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία στη μισή δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ανωμαλίες εμμήνου ρύσης*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η επίπτωση συνδυασμένων ανωμαλιών της εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, μητρορραγία, ολιγομηνόρροια και πολυμηνόρροια) ήταν 9,9% σε γυναίκες ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με 1,7% σε γυναίκες ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα συμβάντα της εμμήνου ρύσης εμφανίστηκαν συχνότερα στο υποσύνολο των γυναικών ασθενών που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά (25,0%) έναντι των ασθενών που δεν λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά (3,5%) (βλ. παράγραφο 4.5). Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και μη σοβαρές. Στις ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, περίπου τα δύο τρίτα αυτών των αντιδράσεων αποκαταστάθηκαν και η διάμεση διάρκεια ήταν 10 ημέρες.

#### *Αυξημένη αρτηριακή πίεση*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με αυξημένη αρτηριακή πίεση (π.χ. υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 0,9% (7/738) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor και σε κανέναν ασθενή από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (μέση αρχική 114 mmHg συστολική και 69 mmHg διαστολική), η μέγιστη αύξηση από τα αρχικά επίπεδα στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 3,1 mmHg και 1,8 mmHg, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση αρχική 114 mmHg συστολική και 69 mmHg διαστολική), η μέγιστη αύξηση από τα αρχικά επίπεδα στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 0,9 mmHg και 0,9 mmHg, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης > 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mmHg τουλάχιστον δύο φορές ήταν 3,4% και 1,5% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,6% και 0,5% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα ασφάλειας αξιολογήθηκαν σε 60 ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (δοκιμή 8), 161 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμές 6 και 7) και σε 194 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ΚΙ οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε κλινικές μελέτες. Ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών συμπεριελήφθησαν στις δοκιμές 1 και 2.

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι γενικά συνεπές με εκείνο σε ενήλικες ασθενείς.

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας από μια κυλιόμενη μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων σε 57 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* ήταν γενικά συνεπή με την προηγούμενη μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (δοκιμή 8) και τα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών.

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας από μια κυλιόμενη μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων σε 239 ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* (δοκιμή 9) ήταν γενικά συνεπή με τις προηγούμενες μελέτες 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 6 και δοκιμή 7).

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δοκιμή 6 συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 4.

### *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών*

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 58 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 6), η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 5,3%, 8,8% και 19,3%. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN. Η χορήγηση δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor διατηρήθηκε ή ξεκίνησε εκ νέου με επιτυχία μετά από προσωρινή διακοπή σε όλους τους ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες, εκτός από 1 ασθενή που διέκοψε τη θεραπεία οριστικά.

Κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 204 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 7), η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 1,0%, 4,9% και 12,6% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, και 2,0%, 3,0% και 7,9% σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN. Δύο ασθενείς στην ομάδα lumacaftor/ivacaftor και δύο ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου διέκοψαν τη θεραπεία οριστικά λόγω αυξημένων τρανσαμινασών.

#### Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμή 6) σε 58 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (ο μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη ήταν 91,4), η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αναπνευστικού ήταν 6,9% (4/58).

Κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμή 7) σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (ο μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη ήταν 89,8), η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αναπνευστικού ήταν 18,4% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και 12,9% σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Μια μείωση του ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των διαδοχικών αξιολογήσεων σπιρομέτρησης μετά τη δόση. Η απόλυτη μεταβολή από πριν τη δόση στις 4-6 ώρες μετά τη δόση ήταν -7,7 την ημέρα 1 και -1,3 την ημέρα 15 σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor. Η μείωση μετά τη δόση αποκαταστάθηκε έως την εβδομάδα 16.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν διατίθεται κανένα ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με lumacaftor/ivacaftor. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε αυξημένη επίπτωση της τάξης του  $\geq 5\%$  στην περίοδο της υπερθεραπευτικής δόσης σε σύγκριση με την περίοδο της θεραπευτικής δόσης ήταν κεφαλαλγία, γενικευμένο εξάνθημα και αυξημένες τρανσαμινάσες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX30

#### Μηχανισμός δράσης

Η πρωτεΐνη CFTR είναι ένας διάυλος χλωρίου η οποία υπάρχει στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων σε πολλαπλά όργανα. Η μετάλλαξη *F508del* επιδρά στην πρωτεΐνη CFTR με πολλούς τρόπους, κυρίως προκαλώντας δυσλειτουργία στην κυτταρική επεξεργασία και διακίνηση που μειώνει την ποσότητα της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Η μικρή ποσότητα της *F508del*-CFTR που φτάνει στην κυτταρική επιφάνεια έχει χαμηλή πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ελαττωματικός έλεγχος διαύλου). Το lumacaftor είναι ένας διορθωτής της CFTR που δρα άμεσα επί της *F508del*-CFTR προκειμένου να βελτιώσει την κυτταρική της επεξεργασία και διακίνηση, αυξάνοντας έτσι την ποσότητα της λειτουργικής CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Το ivacaftor είναι ένας ενισχυτής της CFTR που διευκολύνει την αυξημένη μεταφορά χλωρίου ενισχύοντας την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή gating) της πρωτεΐνης CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Η συνδυασμένη επίδραση των lumacaftor και ivacaftor είναι η αυξημένη ποσότητα και λειτουργία της *F508del*-CFTR στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα αυξημένη μεταφορά ιόντων χλωρίου. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το lumacaftor βελτιώνει την κυτταρική επεξεργασία και διακίνηση της *F508del*-CFTR και το ivacaftor ενισχύει την *F508del*-CFTR δεν είναι γνωστοί.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Επιδράσεις στο χλώριο ιδρώτα*

Οι μεταβολές στο χλώριο ιδρώτα σε απόκριση στο lumacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το ivacaftor αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης 2 κλινική

δοκιμή σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω. Στην εν λόγω δοκιμή, 10 ασθενείς (ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del-CFTR*) ολοκλήρωσαν τη χορήγηση δόσης με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες μόνο του για 28 ημέρες ακολουθούμενη από την προσθήκη του ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες για επιπλέον 28 ημέρες, και 25 ασθενείς (ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για *F508del*) ολοκλήρωσαν τη χορήγηση δόσης με εικονικό φάρμακο. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ της μονοθεραπείας με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση μεταβολή σε χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 28 ήταν στατιστικά σημαντική στα -8,2 mmol/l (95% CI: -14, -2). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του συνδυασμού lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση μεταβολή σε χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 56 ήταν στατιστικά σημαντική στα -11 mmol/l (95% CI: -18, -4).

Στη δοκιμή 7 (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del-CFTR* ηλικίας 6 έως 11 ετών, η διαφορά θεραπείας (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) στο χλώριο ιδρώτα για την απόλυτη μεταβολή την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -24,9 mmol/l (ονομαστική  $P < 0,0001$ ). Η διαφορά θεραπείας (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) στο χλώριο ιδρώτα για τη μέση απόλυτη μεταβολή την ημέρα 15 και την εβδομάδα 4 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4, -18,2, ονομαστική  $P < 0,0001$ ).

#### Μεταβολές στο $FEV_1$

Οι μεταβολές στο  $ppFEV_1$  σε απόκριση στο lumacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το ivacaftor αξιολογήθηκαν επίσης σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης 2 σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ της μονοθεραπείας με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση απόλυτη μεταβολή στο  $ppFEV_1$  ήταν -4,6 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: -9,6, 0,4) από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 28, 4,2 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: -1,3, 9,7) από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 56 και 7,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 2,6, 12,8, στατιστικά σημαντική) από την ημέρα 28 έως την ημέρα 56 (μετά την προσθήκη του ivacaftor στη μονοθεραπεία με lumacaftor).

#### Μείωση στην καρδιακή συχνότητα

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, Φάσης 3 μελετών 24 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μια μέγιστη μείωση στη μέση καρδιακή συχνότητα των 6 παλμών ανά λεπτό (bpm) από τα αρχικά επίπεδα την ημέρα 1 και την ημέρα 15 περίπου 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης. Μετά την ημέρα 15, δεν παρακολούθηθηκε η καρδιακή συχνότητα στην περίοδο μετά τη χορήγηση δόσης σε αυτές τις μελέτες. Από την εβδομάδα 4, η μεταβολή στη μέση καρδιακή συχνότητα πριν από τη χορήγηση της δόσης κυμαινόταν από 1 έως 2 bpm κάτω από τα αρχικά επίπεδα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor. Το ποσοστό των ασθενών με τιμές καρδιακής συχνότητας  $< 50$  bpm υπό αγωγή ήταν 11% για ασθενείς που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor, σε σύγκριση με 4,9% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο διάστημα QTc ή την αρτηριακή πίεση σε μια διεξοδική κλινική μελέτη του QT για την αξιολόγηση του lumacaftor 600 mg άπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και του lumacaftor 1000 mg άπαξ ημερησίως/ivacaftor 450 mg κάθε 12 ώρες.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Δοκιμές σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές 1.108 κλινικά σταθερών ασθενών με ΚΙ, στην οποία 737 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Οι ασθενείς σε αμφοτέρες τις δοκιμές τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν lumacaftor 600 mg εφάπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης με τροφή

που περιείχε λίπος για 24 εβδομάδες επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες για ΚΙ (π.χ., βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δорνάση άλφα και υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού). Οι ασθενείς από αυτές τις δοκιμές ήταν επιλέξιμοι να μεταφερθούν σε μια τυφλή μελέτη επέκτασης.

Η δοκιμή 1 αξιολόγησε 549 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 25,1 έτη) με ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) κατά τη διαλογή μεταξύ 40-90 (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 60,7 κατά την έναρξη [εύρος: 31,1 έως 94,0]). Η δοκιμή 2 αξιολόγησε 559 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 25,0 έτη) με ppFEV<sub>1</sub> κατά τη διαλογή μεταξύ 40-90 (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 60,5 κατά την έναρξη [εύρος: 31,3 έως 99,8]). Ασθενείς με ιστορικό αποικισμού από οργανισμούς όπως *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, ή *Mycobacterium abscessus* ή που είχαν 3 ή περισσότερες μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, AP, GGT  $\geq$  3 φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη  $\geq$  2 φορές το ULN) αποκλείστηκαν.

Το τελικό σημείο της πρωταρχικής αποτελεσματικότητας σε αμφότερες τις μελέτες ήταν η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ppFEV<sub>1</sub> την εβδομάδα 24. Άλλες μεταβλητές αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη σχετική μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ppFEV<sub>1</sub>, την απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στον ΔΜΣ, την απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη  $\geq$  5% σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή στο ppFEV<sub>1</sub> την εβδομάδα 24 και τον αριθμό των πνευμονικών παροξύνσεων (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούσαν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία) μέχρι την εβδομάδα 24.

Σε αμφότερες τις δοκιμές, η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> (Πίνακας 5). Η μέση βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> είχε ταχεία έναρξη (ημέρα 15) και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας. Την ημέρα 15, η διαφορά θεραπείας μεταξύ lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ppFEV<sub>1</sub> από την τιμή αναφοράς ήταν 2,51 ποσοστιαίες μονάδες στις συγκεντρωτικές δοκιμές 1 και 2 (P < 0,0001). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ppFEV<sub>1</sub> ανεξάρτητα από την ηλικία, τη βαρύτητα της νόσου, το φύλο και τη γεωγραφική περιοχή. Οι Φάσης 3 δοκιμές του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor περιλάμβαναν 81 ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> < 40 κατά την έναρξη. Η διαφορά θεραπείας σε αυτήν την υποομάδα ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub>  $\geq$  40. Την εβδομάδα 24, η διαφορά θεραπείας μεταξύ lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ppFEV<sub>1</sub> από την τιμή αναφοράς στις συγκεντρωτικές δοκιμές 1 και 2 ήταν 3,39 ποσοστιαίες μονάδες (P = 0,0382) για ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> < 40 και 2,47 ποσοστιαίες μονάδες (P < 0,0001) για ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub>  $\geq$  40.

**Πίνακας 5: Περίληψη των πρωταρχικών και βασικών δευτερευόντων αποτελεσμάτων στις δοκιμές 1 και 2\***

		Δοκιμή 1		Δοκιμή 2		Συγκεντρωτικές (δοκιμές 1 και 2)	
		Εικονικό φάρμακο (n = 184)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/ IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 182)	Εικονικό φάρμακο (n = 187)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 187)	Εικονικό φάρμακο (n = 371)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας	-	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	-	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	-	2,55 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	-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)
Σχετική μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24 (%)	Διαφορά θεραπείας	-	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	-	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	-	4,4 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	-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)
Απόλυτη μεταβολή στον	Διαφορά θεραπείας	-	0,13 (P = 0,1938)	-	0,36 (P < 0,0001) <sup>†</sup>	-	0,24 (P = 0,0004)

		Δοκιμή 1		Δοκιμή 2		Συγκεντρωτικές (δοκιμές 1 και 2)	
		Εικονικό φάρμακο (n = 184)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/ IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 182)	Εικονικό φάρμακο (n = 187)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 187)	Εικονικό φάρμακο (n = 371)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)
ΔΜΣ την εβδομάδα 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Μεταβολή εντός ομάδας	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)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R την εβδομάδα 24 (μονάδες)	Διαφορά θεραπείας	-	1,5 (P = 0,3569)	-	2,9 (P = 0,0736)	-	2,2 (P = 0,0512)
	Μεταβολή εντός ομάδας	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)
Ποσοστό ασθενών με ≥ 5% σχετική μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Λόγος πιθανοτήτων	-	1,43 (P = 0,1208)	-	1,90 (P = 0,0032)	-	1,66 (P = 0,0013)
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων μέχρι την εβδομάδα 24	# συμβάντων (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Λόγος συχνοτήτων	-	0,66 (P = 0,0169)	-	0,57 (P = 0,0002)	-	0,61 (P < 0,0001)

\*Σε κάθε μελέτη, πραγματοποιήθηκε μια διαδικασία ελέγχου με ιεραρχική σειρά εντός κάθε σκέλους ενεργού θεραπείας για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία έναντι του εικονικού φαρμάκου. Για στατιστική σημασία, απαιτήθηκε επίπεδο σημαντικότητας  $P \leq 0,0250$  σε κάθε βήμα και για όλους τους προηγούμενους από αυτό ελέγχους.

†Υποδεικνύει στατιστική σημασία επιβεβαιωμένη στην διαδικασία ελέγχου με ιεραρχική σειρά.

Την εβδομάδα 24, το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι από πνευμονικές παροξύνσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, ο λόγος συχνοτήτων παροξύνσεων μέχρι την εβδομάδα 24 σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, n = 369) ήταν 0,61 ( $P < 0,0001$ ), που αντιπροσώπευε μια μείωση κατά 39% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα συμβάντων ανά έτος, σε ετήσια βάση έως 48 εβδομάδες, ήταν 0,70 στην ομάδα των lumacaftor/ivacaftor και 1,14 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 61% (λόγος συχνοτήτων = 0,39,  $P < 0,0001$ , συχνότητα συμβάντων ανά 48 εβδομάδες 0,17 για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και 0,45 για το εικονικό φάρμακο) και μείωσε τις παροξύνσεις που απαιτούν θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά κατά 56% (λόγος συχνοτήτων = 0,44,  $P < 0,0001$ , συχνότητα συμβάντων ανά 48 εβδομάδες 0,25 για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και 0,58 για το εικονικό φάρμακο). Αυτά τα αποτελέσματα δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά στο πλαίσιο του ελέγχου με ιεραρχική σειρά για τις επιμέρους μελέτες.

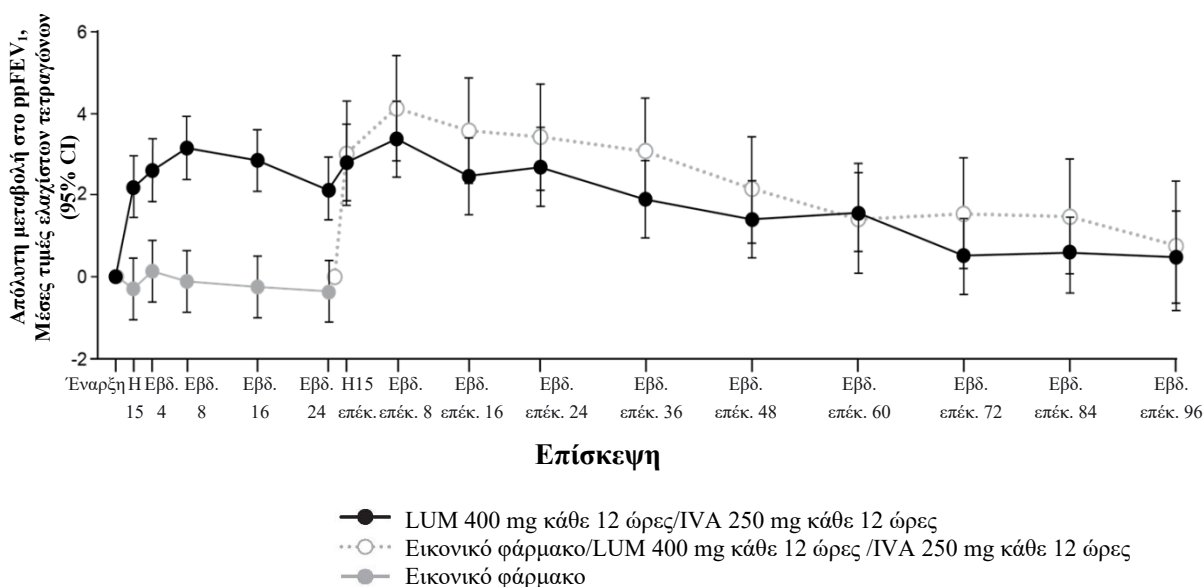
#### Κυλιόμενη δοκιμή μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Η δοκιμή 3 ήταν μια Φάσης 3, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με ΚΙ που περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω από τις δοκιμές 1 και 2. Αυτή η δοκιμή επέκτασης σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Εκ των 1.108 ασθενών που έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2, χορηγήθηκε δόση σε 1.029 (93%) και έλαβαν δραστική θεραπεία (lumacaftor 600 mg εφάπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ή lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες) στη δοκιμή 3 για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες (δηλαδή έως και συνολικά 120 εβδομάδες). Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης επέκτασης περιλάμβανε δεδομένα έως και την εβδομάδα 72 της δοκιμής 3 με μια ανάλυση ευαισθησίας που περιλάμβανε δεδομένα έως και την εβδομάδα 96 της δοκιμής 3.



Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2 εμφάνισαν μια επίδραση που διατηρήθηκε σε σχέση με την τιμή αναφοράς μετά από επιπλέον 96 εβδομάδες στη δοκιμή 3. Για τους ασθενείς που άλλαξαν από θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε δραστική θεραπεία, παρατηρήθηκαν μεταβολές παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2 (βλ. Πίνακα 5). Αποτελέσματα από τη δοκιμή 3 παρουσιάζονται στο Σχήμα 1 και τον Πίνακα 6.

**Σχήμα 1. Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> σε κάθε επίσκεψη†**



† Από τις δοκιμές 1, 2 και 3.

**Πίνακας 6: Μακροχρόνια επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 3\***

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 176)**		Lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)†	
	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)
Τιμή αναφοράς του ppFEV <sub>1</sub> ‡	60,2 (14,7)		60,5 (14,1)	
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς του ppFEV <sub>1</sub> (ποσοστιαίες μονάδες)				
Εβδομάδα επέκτασης 72		1,5 (0,2, 2,9)		0,5 (-0,4, 1,5)
Εβδομάδα επέκτασης 96		0,8 (-0,8, 2,3)		0,5 (-0,7, 1,6)
Σχετική μεταβολή από την τιμή αναφοράς του ppFEV <sub>1</sub> (%)				
Εβδομάδα επέκτασης 72		2,6 (0,2, 5,0)		1,4 (-0,3, 3,2)
Εβδομάδα επέκτασης 96		1,1 (-1,7, 3,9)		1,2 (-0,8, 3,3)

	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)†		
Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P
Τιμή αναφοράς ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
Τιμή αναφοράς βαθμολογίας του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018
<b>Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων (συμβάντα) ** †***</b>						
Αριθμός συμβάντων ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Αριθμός συμβάντων που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Αριθμός συμβάντων που απαιτούν ενδοφλέβια αντιβιοτικά ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	

\* Συνολικά το 82% (421 από τους 516 επιλέξιμους ασθενείς) ολοκλήρωσε 72 εβδομάδες αυτής της μελέτης. Το 42% ολοκλήρωσε 96 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών διέκοψε για λόγους εκτός της ασφάλειας.

\*\* Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις δοκιμές 1 και 2 (ομάδα που άλλαξε από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor/ivacaftor) η συνολική έκθεση ήταν έως και 96 εβδομάδες. Η εικόνα της ομάδας δοσολογίας lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες είναι συνεπής με τη συνιστώμενη δοσολογία.

\*\*\* Η συχνότητα συμβάντων ανά ασθενο-έτος ετησιοποιήθηκε στις 48 εβδομάδες.

† Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις δοκιμές 1 και 2 (ομάδα που συνέχισε από lumacaftor/ivacaftor σε lumacaftor/ivacaftor) η συνολική έκθεση ήταν έως και 120 εβδομάδες. Η εικόνα της ομάδας δοσολογίας lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες είναι συνεπής με τη συνιστώμενη δοσολογία.

‡ Η τιμή αναφοράς για την ομάδα που άλλαξε από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ήταν η τιμή αναφοράς της δοκιμής 3. Η τιμή αναφοράς για την ομάδα lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ήταν η τιμή αναφοράς των δοκιμών 1 και 2.

*Δοκιμή σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR*  
 Η δοκιμή 4 ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης 2 δοκιμή σε 125 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω που είχαν ppFEV<sub>1</sub> από 40 - 90, συμπεριλαμβανομένου, και είχαν τη μετάλλαξη F508del στο ένα αλληλόμορφο συν ένα δεύτερο αλληλόμορφο με μια μετάλλαξη που προβλέπεται να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη παραγωγής CFTR ή μια CFTR που δεν ανταποκρίνεται στο ivacaftor *in vitro*.

Οι ασθενείς έλαβαν είτε τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor (n = 62) είτε εικονικό φάρμακο (n = 63) επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες για ΚΙ. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία, όπως καθορίζεται από τη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς την ημέρα 56 στο ppFEV<sub>1</sub>. Η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΙ ετερόζυγους για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR (διαφορά θεραπείας 0,60 [P = 0,5978]) ούτε σε ουσιαστικές βελτιώσεις στον ΔΜΣ ή το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Δοκιμές σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 έως 11 ετών οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR*

Η Δοκιμή 7 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 204 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 έως 11 ετών (μέση ηλικία τα 8,8 έτη). Η Δοκιμή 7 αξιολόγησε άτομα με δείκτη κάθαρσης πνευμόνων (LCI<sub>2,5</sub>) ≥ 7,5 κατά την αρχική επίσκεψη διαλογής (μέσος LCI<sub>2,5</sub> 10,28 κατά την έναρξη [εύρος: 6,55 έως 16,38]) και ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 κατά τη διαλογή (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 89,8 κατά την έναρξη [εύρος: 48,6 έως 119,6]). Οι ασθενείς έλαβαν είτε lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 103) ή εικονικό φάρμακο (n = 101) επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες τους για ΚΙ. Ασθενείς που είχαν 2 ή περισσότερες μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 φορές το ULN), ή ALT ή AST > 5 φορές το ULN, ή ολική χολερυθρίνη > 2 φορές το ULN αποκλείστηκαν.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η απόλυτη μεταβολή στον LCI<sub>2,5</sub> από την έναρξη έως την εβδομάδα 24. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τη μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο ιδρώτα την ημέρα 15 και εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 (βλ. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις), την απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ από την έναρξη την εβδομάδα 24, την απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24. Αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω:

**Πίνακας 7: Περίληψη των πρωταρχικών και βασικών δευτερευόντων αποτελεσμάτων στη δοκιμή 7**

		<b>Εικονικό φάρμακο (n = 101)</b>	<b>LUM 200 mg/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 103)</b>
<b>Πρωτεύον τελικό σημείο</b>			
<b>Απόλυτη μεταβολή στον δείκτη κάθαρσης πνευμόνων (LCI<sub>2,5</sub>) από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24</b>	Διαφορά θεραπείας	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία*</b>			
<b>Απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Διαφορά θεραπείας	–	0,11 (P = 0,2522)
	Μεταβολή εντός ομάδας	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R μέχρι την εβδομάδα 24 (μονάδες)</b>	Διαφορά θεραπείας	–	2,5 (P = 0,0628)
	Μεταβολή εντός ομάδας	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Η δοκιμή περιλάμβανε βασικά δευτερεύοντα και άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Το ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> αξιολογήθηκε επίσης ως κλινικά σημαντικό άλλο δευτερεύον τελικό σημείο. Στους ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, η διαφορά θεραπείας για την απόλυτη μεταβολή στο ppFEV<sub>1</sub> από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24 ήταν 2,4 (P = 0,0182).

Οι ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 ετών και άνω από τη δοκιμή 6 και τη δοκιμή 7 συμπεριλήφθηκαν σε μια πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη επέκτασης φάσης 3 (δοκιμή 9). Αυτή η δοκιμή επέκτασης σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Εκ των 262 ασθενών που έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία στη δοκιμή 6 ή τη δοκιμή 7, χορηγήθηκε δόση σε 239 (91%) και έλαβαν δραστική θεραπεία (οι ασθενείς ηλικίας 6 έως <12 ετών έλαβαν lumacaftor 200 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, οι ασθενείς ηλικίας ≥12 ετών έλαβαν lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες) στη μελέτη επέκτασης για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες (δηλαδή έως και συνολικά 120 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 4.8). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας και η συχνότητα των συμβάντων πνευμονικών παροξύνσεων ανά ασθενο-έτος παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Μακροχρόνια επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 9**

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor/ivacaftor (ΕικΦ-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Μέση τιμή (SD) n = 101	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	Μέση τιμή (SD) n = 128	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)
Τιμή αναφοράς του LCI <sub>2.5</sub> †**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον LCI<sub>2.5</sub></b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
Τιμή αναφοράς ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Τιμή αναφοράς βαθμολογίας του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R‡ (μονάδες)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)</b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)

**Πίνακας 8: Μακροχρόνια επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 9**

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor/ivacaftor (ΕικΦ-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)
<b>Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων (συμβάντα) (FAS και ROS δοκιμής 7)<sup>†</sup></b>				
Αριθμός συμβάντων ανά ασθενο-έτος (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη δοκιμή 7 (n=96) και πέρασαν σε δραστική θεραπεία με LUM/IVA στη μελέτη προέκτασης (ΕικΦ-L/I). Άτομα που έλαβαν LUM/IVA σε οποιαδήποτε προηγούμενη μελέτη [δοκιμή 6 (n = 49) ή δοκιμή 7 (n = 94)] και συνέχισαν τη δραστική θεραπεία με LUM/IVA στην επέκταση (L/I-L/I).

‡Τιμή αναφοράς και για τις δύο ομάδες (ΕικΦ-L/I και L/I-L/I) ήταν η τιμή αναφοράς στη δοκιμή 6 και τη δοκιμή 7 (προηγούμενη μελέτη) και το αντίστοιχο n αναφέρεται στο σύνολο ανάλυσης στην προηγούμενη μελέτη.

\*\*Η υπομελέτη LCI περιλάμβανε 117 άτομα στην ομάδα L/I-L/I και 96 άτομα στην ομάδα ΕικΦ-L/I.

†FAS = το πλήρες σύνολο ανάλυσης (n = 103) περιλαμβάνει άτομα που έλαβαν L/I στη δοκιμή 7 και στη δοκιμή 9, τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την αθροιστική περίοδο μελέτης για L/I, ROS = το κυλιόμενο σύνολο (n = 96) περιλαμβάνει άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη δοκιμή 7 και L/I στη δοκιμή 9, τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την τρέχουσα περίοδο μελέτης για τη δοκιμή 9.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Orkambi σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση (AUC) στο lumacaftor είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με ΚΙ. Η έκθεση στο ivacaftor είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων εθελοντών και ασθενών με ΚΙ. Μετά τη χορήγηση δόσης δύο φορές ημερησίως, οι συγκεντρώσεις των lumacaftor και ivacaftor στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε υγιή άτομα επετεύχθησαν γενικά μετά από περίπου 7 ημέρες θεραπείας, με λόγο συσσώρευσης περίπου 1,9 για το lumacaftor. Η έκθεση σε σταθερή κατάσταση στο ivacaftor είναι χαμηλότερη από εκείνη της ημέρας 1, λόγω της επίδρασης επαγωγής του lumacaftor στο CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από στόματος χορήγηση lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή σε σταθερή κατάσταση ( $\pm$  SD) για τις AUC<sub>0-12h</sub> και C<sub>max</sub> ήταν 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  για το lumacaftor, αντίστοιχα, και 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  για το ivacaftor, αντίστοιχα. Μετά την από στόματος χορήγηση ivacaftor μόνο του ως 150 mg κάθε 12 ώρες σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή σε σταθερή κατάσταση ( $\pm$  SD) για τις AUC<sub>0-12h</sub> και C<sub>max</sub> ήταν 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , αντίστοιχα.

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του lumacaftor, η έκθεση στο lumacaftor γενικά αυξήθηκε ανάλογα με τη δόση στο εύρος των 50 mg έως 1.000 mg κάθε 24 ώρες. Η έκθεση στο lumacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 2,0 φορές όταν δόθηκε με τροφή που περιείχε λίπος, σε σχέση αυτής σε συνθήκες νηστείας. Η διάμεση τιμή (εύρος) t<sub>max</sub> του lumacaftor είναι περίπου 4,0 ώρες (2,0, 9,0) στην κατάσταση σίτισης.

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του ivacaftor σε συνδυασμό με lumacaftor, η έκθεση στο ivacaftor γενικά αυξήθηκε με δόση από 150 mg κάθε 12 ώρες έως 250 mg κάθε 12 ώρες.

Η έκθεση στο ivacaftor όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με lumacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές όταν δόθηκε με τροφή που περιείχε λίπος σε υγιείς εθελοντές. Επομένως, ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να χορηγείται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Η διάμεση τιμή (εύρος)  $t_{max}$  του ivacaftor είναι περίπου 4,0 ώρες (2,0, 6,0) στη κατάσταση σίτισης.

### Κατανομή

Το lumacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην αλβουμίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση 400 mg κάθε 12 ώρες σε ασθενείς με ΚΙ σε κατάσταση σίτισης, οι τυπικοί φαινόμενοι όγκοι κατανομής για τα κεντρικά και περιφερικά διαμερίσματα [συντελεστής μεταβλητότητας ως ποσοστό επί % (CV)] υπολογίστηκαν ότι είναι 23,5 l (48,7%) και 33,3 l (30,5%), αντίστοιχα.

Το ivacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση του ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με lumacaftor, οι τυπικοί φαινόμενοι όγκοι κατανομής για τα κεντρικά και περιφερικά διαμερίσματα (CV) υπολογίστηκαν ότι είναι 95,0 l (53,9%) και 201 l (26,6%), αντίστοιχα.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor είναι υπόστρωμα της Πρωτεΐνης Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP).

### Βιομετασχηματισμός

Το lumacaftor δεν μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο, με το μεγαλύτερο μέρος του lumacaftor να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα κόπρανα. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το lumacaftor μεταβολίζεται κυρίως μέσω οξειδωσης και γλυκουρονιδίωσης.

Το ivacaftor μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Οι M1 και M6 είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του ivacaftor στον άνθρωπο. Ο M1 έχει περίπου το ένα έκτο της ισχύος του ivacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός. Ο M6 έχει λιγότερο από το ένα πεντηκοστό της ισχύος του ivacaftor και δεν θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός.

### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση του lumacaftor, το μεγαλύτερο μέρος του lumacaftor (51%) απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του lumacaftor στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 26 ώρες. Η τυπική φαινόμενη κάθαρση, CL/F (CV), του lumacaftor υπολογίστηκε ότι είναι 2,38 l/h (29,4%) για ασθενείς με ΚΙ.

Μετά την από στόματος χορήγηση του ivacaftor μόνο του, το μεγαλύτερο μέρος ivacaftor (87,8%) αποβάλλεται στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Σε υγιή άτομα, ο χρόνος ημίσειας ζωής του ivacaftor όταν χορηγείται με lumacaftor είναι περίπου 9 ώρες. Η τυπική CL/F (CV) του ivacaftor όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lumacaftor υπολογίστηκε ότι είναι 25,1 l/h (40,5%) για ασθενείς με ΚΙ.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια δυσλειτουργία της ηπατικής λειτουργίας (Τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν υψηλότερες εκθέσεις ( $AUC_{0-12h}$  κατά περίπου 50% και  $C_{max}$  κατά περίπου 30%) σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Η επίδραση της ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας (Τάξη Α κατά Child-Pugh, βαθμός 5 έως 6) στη φαρμακοκινητική του lumacaftor χορηγούμενου σε

συνδυασμό με ivacaftor δεν έχει μελετηθεί, αλλά η αύξηση στην έκθεση αναμένεται να είναι μικρότερη από 50%.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh, βαθμός 10 έως 15), αλλά η έκθεση αναμένεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το lumacaftor μόνο του, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του lumacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 8,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα με 0,18% ως αμετάβλητη μητρική ουσία). Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το ivacaftor μόνο του, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ivacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της κάθαρσης έναντι της κάθαρσης κρεατινίνης δεν δείχνει τάση για άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω δεν έχουν αξιολογηθεί.

#### *Φύλο*

Η επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική του lumacaftor αξιολογήθηκε με χρήση των δεδομένων μιας ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες του lumacaftor χορηγούμενου σε συνδυασμό με ivacaftor. Τα αποτελέσματα δεν δείχνουν καμία κλινικά σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους για το lumacaftor ή το ivacaftor μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι εκθέσεις είναι παρόμοιες μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικού πληθυσμού με βάση αναλύσεις (ΦΚ) πληθυσμού, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 9:

**Πίνακας 9: Μέση (SD) έκθεση σε lumacaftor και ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα**

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC <sub>ss</sub> του lumacaftor (μg/ml*h)	Μέση (SD) AUC <sub>ss</sub> του ivacaftor (μg/ml*h)
Ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Lumacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης φωτοτοξικής δράσης του lumacaftor. Ωστόσο, η αξιολόγηση των διαθέσιμων μη κλινικών και κλινικών δεδομένων υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει φωτοτοξική δράση.

## Ivacaftor

Επιπτώσεις σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω (> 25, > 45 και > 35 φορές για ποντικούς, επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα) από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου στο ivacaftor όταν χορηγείται ως Orkambi, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

### *Φαρμακολογική ασφάλεια*

Το ivacaftor προκάλεσε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση ανασταλτική δράση στα ουραία ρεύματα hERG (human ether-à-go-go related gene), με IC<sub>15</sub> της τάξης των 5,5 μM, σε σύγκριση με την C<sub>max</sub> (1,5 μM) για το ivacaftor στη θεραπευτική δόση για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT επαγόμενη από το ivacaftor σε μια μελέτη τηλεμετρίας σκύλων σε εφάπαξ δόσεις έως και 60 mg/kg ή σε μετρήσεις ΗΚΓ/τος από μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 1 έτους σε επίπεδο δόσης 60 mg/kg/ημέρα σε σκύλους (C<sub>max</sub> μετά από 365 ημέρες = 36,2 έως 47,6 μM). Το ivacaftor προκάλεσε μια σχετιζόμενη με τη δόση αλλά παροδική αύξηση στις παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης σε σκύλους σε εφάπαξ από στόματος δόσεις έως και 60 mg/kg (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Κύηση και γονιμότητα*

Το ivacaftor δεν ήταν τερατογόνο όταν χορηγήθηκε από στόματος σε εγκύους επίμυες και κονίκλους κατά το στάδιο οργανογένεσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε δόσεις περίπου 7 φορές (έκθεση σε ivacaftor και μεταβολίτες) και 46 φορές την έκθεση στο ivacaftor στον άνθρωπο στη θεραπευτική δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor, αντίστοιχα. Σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις σε επίμυες, το ivacaftor προκάλεσε μειώσεις στο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μεταβολών των αυχενικών πλευρών, των υποπλαστικών πλευρών και των κυματοειδών πλευρών, και ανωμαλιών στέννου, συμπεριλαμβανομένων συγχωνεύσεων. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το ivacaftor επηρέασε αρνητικά τους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες στα 200 mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 11 και 7 φορές, αντίστοιχα, εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του που εξήχθησαν από τις εκθέσεις της ημέρας 90 στα 150 mg/kg/ημέρα στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 6 μηνών και τις εκθέσεις της ημέρας 17 της κυοφορίας στη βασική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αυτό το είδος), όταν χορηγήθηκαν δόσεις σε μητέρες πριν και κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της εγκυμοσύνης. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας αρρένων και θηλέων στα ≤ 100 mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 8 και 5 φορές, αντίστοιχα, εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του που εξήχθησαν από τις εκθέσεις της ημέρας 90 στα 100 mg/kg/ημέρα στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 6 μηνών και τις εκθέσεις της ημέρας 17 της κυοφορίας στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αυτό το είδος). Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

### *Περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη*

Το ivacaftor δεν προκάλεσε ανωμαλίες ανάπτυξης στους απογόνους εγκύων επίμυων με από στόματος χορήγηση δόσης από την κύηση έως τον τοκετό και τον απογαλακτισμό στα 100 mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 4 φορές εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του). Δόσεις μεγαλύτερες από 100 mg/kg/ημέρα οδήγησαν σε δείκτες επιβίωσης και θηλασμού που ήταν 92% και 98% των τιμών ελέγχου, αντίστοιχα, καθώς και μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών.



### *Νεαρά ζώα*

Ευρήματα καταρρακτών παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που έλαβαν δόση με ivacaftor 0,32 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του, όταν συγχορηγήθηκε με lumacaftor ως Orkambi. Δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες σε έμβρυα που προέκυψαν από μητέρες επίμυων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά το στάδιο οργανογένεσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν σε ορισμένο βαθμό μέσω της πρόσληψης γάλακτος πριν τον απογαλακτισμό, ή σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με το ivacaftor. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

### Lumacaftor και ivacaftor

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που αφορούν τη συγχορήγηση lumacaftor και ivacaftor δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο αναφορικά με το ενδεχόμενο προσθετικών ή/και συνεργικών τοξικοτήτων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική  
Ποβιδόνη (K30)  
Λαουρυλοθειικό νάτριο  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)  
Τάλκης  
Καρμίνιο (E120)  
Λάκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133)  
Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας  
Οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172)  
Προπυλενογλυκόλη  
Διάλυμα αμμωνίας, συμπυκνωμένο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη που αποτελείται από πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE)/πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) με ένα κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου ενισχυμένο με χαρτί.

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία που περιέχει 112 (4 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 (4 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο  
Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο

Κάθε φακελίσκος περιέχει 150 mg lumacaftor και 188 mg ivacaftor.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία

Λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα κοκκία Orkambi ενδείκνυνται για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση (ΚΙ) ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο «ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Orkambi θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της ΚΙ. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης για την επιβεβαίωση της παρουσίας της μετάλλαξης *F508del* σε αμφότερα τα αλληλόμορφα του γονιδίου *CFTR*.

## Δοσολογία

**Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας του Orkambi σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω**

Ηλικία	Δόση του Orkambi	Ολική ημερήσια δόση
2 έως 5 ετών και με βάρος μικρότερο από 14 kg	Ένας φακελίσκος lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg κάθε 12 ώρες	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg
2 έως 5 ετών και με βάρος 14 kg ή μεγαλύτερο	Ένας φακελίσκος lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg κάθε 12 ώρες	lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg
6 ετών και άνω	Βλ. ΠΧΠ των δισκίων Orkambi για περισσότερες λεπτομέρειες	

Οι ασθενείς μπορούν να ξεκινήσουν τη θεραπεία οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Ένα κανονικό ή πρόχειρο γεύμα που περιέχει λίπος θα πρέπει να καταναλώνεται λίγο πριν ή λίγο μετά τη χορήγηση δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Παράλειψη δόσης*

Εάν παραλειφθεί μια δόση εντός 6 ωρών από τη στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή που περιέχει λίπος. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες, θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στον ασθενή να περιμένει μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μια διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

### *Συγχρόνηση αναστολέων του CYP3A*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν ξεκινά θεραπεία με αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν Orkambi. Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, μειώστε τη δόση σε έναν φακελίσκο (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος μικρότερο των 14 kg, lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος 14 kg ή μεγαλύτερο) κάθε δεύτερη ημέρα για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας προκειμένου να καταστεί δυνατή η επίδραση επαγωγής του lumacaftor σε σταθερή κατάσταση. Μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να συνεχίζεται η συνιστώμενη ημερήσια δόση.

Εάν η θεραπεία διακοπεί για περισσότερο από μία εβδομάδα και στη συνέχεια ξεκινήσει εκ νέου, ενώ παράλληλα λαμβάνονται ισχυροί αναστολείς του CYP3A, μειώστε τη δόση σε έναν φακελίσκο (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος μικρότερο των 14 kg, lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος 14 kg ή μεγαλύτερο) κάθε δεύτερη ημέρα για την πρώτη εβδομάδα της επανέναρξης της θεραπείας. Μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να συνεχίζεται η συνιστώμενη ημερήσια δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από ή ίση με 30 ml/min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh). Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh), συνιστάται μια μείωση της δόσης.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh), αλλά αναμένεται η έκθεση να είναι υψηλότερη από ό,τι σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, μετά από στάθμιση των κινδύνων και των

οφελών της θεραπείας, το Orkambi θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε μια μειωμένη δόση (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Για προσαρμογές της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, βλ. Πίνακα 2.

**Πίνακας 4: Συστάσεις προσαρμογής της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**

<b>Ηπατική δυσλειτουργία</b>	<b>Προσαρμογή της δόσης</b>	<b>Ολική ημερήσια δόση</b>
Ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη A κατά Child-Pugh)	Καμία προσαρμογή της δόσης	<i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και &lt; 14 kg</i> lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg  <i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και ≥ 14 kg</i> lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg
Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη B κατά Child-Pugh)	1 φακελίσκος κάθε πρωί και 1 φακελίσκος το βράδυ κάθε δεύτερη ημέρα.	<i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και &lt; 14 kg</i> ημέρα 1: lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg ημέρα 2: lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg  <i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και ≥ 14 kg</i> ημέρα 1: lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg ημέρα 2: lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh)	1 φακελίσκος την ημέρα ή λιγότερο συχνά	<i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και &lt; 14 kg</i> lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg  <i>Για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και ≥ 14 kg</i> lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Orkambi σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Κάθε φακελίσκος είναι για μία μόνο χρήση.

Ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου κοκκίων θα πρέπει να αναμειγνύεται με μία κουταλιά του γλυκού (5 ml) μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού και το μείγμα θα πρέπει να καταναλώνεται πλήρως. Μερικά παραδείγματα μαλακών τροφών είναι οι πολτοί φρούτων, το γιαούρτι με διάφορες γεύσεις, το γάλα ή ο χυμός. Η τροφή ή το υγρό θα πρέπει να έχει θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Αφού αναμειχθεί, το προϊόν έχει καταδειχθεί ότι παραμένει σταθερό για μία ώρα και συνεπώς η κατάποση πρέπει να πραγματοποιείται μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν τη μετάλλαξη *F508del* σε ένα αλληλόμορφο συν ένα δεύτερο αλληλόμορφο με μια μετάλλαξη που προβλέπεται να οδηγήσει σε έλλειψη παραγωγής της CFTR ή που δεν ανταποκρίνεται *in vitro* στο ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας III) στο γονίδιο *CFTR*

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι έχουν μια «gating» μετάλλαξη (ομάδας III) στο γονίδιο *CFTR* σε ένα αλληλόμορφο, με ή χωρίς τη μετάλλαξη *F508del* στο άλλο αλληλόμορφο. Δεδομένου ότι η έκθεση στο ivacaftor είναι πολύ σημαντικά μειωμένη όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lumacaftor, ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. δυσφορία στο στήθος, δύσπνοια, βρογχόσπασμος και αναπνοή μη φυσιολογική) ήταν πιο συχνές κατά την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Σοβαρά αναπνευστικά συμβάντα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο ( $ppFEV_1$ ) < 40, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος. Είναι περιορισμένη η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με  $ppFEV_1$  < 40 και συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση αυτών των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε επίσης παροδική μείωση στο  $FEV_1$  σε ορισμένους ασθενείς μετά την έναρξη του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Δεν υπάρχει εμπειρία για την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με πνευμονική παρόξυνση και η έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με πνευμονική παρόξυνση δεν συνιστάται.

#### Επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά σε όλους τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο

Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης προχωρημένης ηπατικής νόσου, μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς με ΚΙ. Έχει αναφερθεί επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Ρήξη της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε θάνατο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΚΙ και προϋπάρχουσα κίρρωση με πυλαία υπέρταση που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας και η δόση θα πρέπει να μειώνεται (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

## Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνά έχουν αναφερθεί αυξημένες τρανσαμινάσες σε ασθενείς με ΚΙ που λάμβαναν lumacaftor/ivacaftor. Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι αυξήσεις έχουν συσχετιστεί με ταυτόχρονες αυξήσεις στην ολική χολερυθρίνη ορού. Αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς. Σε παιδιατρικές κοόρτες διαφορετικών ηλικιών, αυξήσεις των τρανσαμινασών έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών σε σχέση με τους ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Επειδή μια συσχέτιση με ηπατική βλάβη δεν μπορεί να αποκλειστεί, συνιστώνται αξιολογήσεις των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνη) πριν την έναρξη της θεραπείας με lumacaftor/ivacaftor, κάθε 3 μήνες κατά το πρώτο έτος της θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό αυξήσεων της ALT, AST ή χολερυθρίνης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πιο συχνής παρακολούθησης.

Σε περίπτωση σημαντικής αύξησης της ALT ή AST, με ή χωρίς αυξημένη χολερυθρίνη (είτε ALT ή AST > 5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN], ή της ALT ή AST > 3 x ULN με χολερυθρίνη > 2 x ULN ή/και κλινικά εμφανή ίκτερο), η χορήγηση δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να διακόπτεται και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι διαταραχές. Θα πρέπει να διεξάγεται λεπτομερής διερεύνηση των δυνητικών αιτιών και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν κλινική εξέλιξη. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για την εκ νέου χορήγηση δόσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

## Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

### *Υποστρώματα του CYP3A*

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A ή υποστρώματα με στενό θεραπευτικό δείκτη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ορμονικά αντισυλληπτικά, συμπεριλαμβανομένων από στόματος, ενεσίμων, διαδερμικών και εμφυτεύσιμων, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης όταν συγχορηγούνται με Orkambi (βλ. παράγραφο 4.5).

### *Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A*

Το ivacaftor είναι ένα υπόστρωμα των CYP3A4 και CYP3A5. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, St John's wort [*Υπερικόν το διάτρητον*, *Hypericum perforatum*]) (βλ. παράγραφο 4.5).

## Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

## Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor και μονοθεραπεία με ivacaftor. Αν και ήταν παρόντες άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών και έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που να αποδίδεται στο ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.3). Συνιστώνται αρχικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor.

### Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με ανοσοκατασταλτικά.

### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Με βάση την έκθεση και τις ενδεικνυόμενες δόσεις, το προφίλ αλληλεπιδράσεων θεωρείται ότι είναι το ίδιο για όλες τις περιεκτικότητες και φαρμακοτεχνικές μορφές.

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A και το ivacaftor είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Υπάρχει πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor όταν συγχρησιμοποιούνται, καθώς επίσης και για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### Πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor

#### *Αναστολείς του CYP3A*

Η συγχρησιμοποίηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, δεν επηρέασε την έκθεση στο lumacaftor, αλλά αύξησε την έκθεση στο ivacaftor κατά 4,3 φορές. Λόγω της επίδρασης επαγωγής του lumacaftor στο CYP3A, σε σταθερή κατάσταση, η καθαρή έκθεση στο ivacaftor όταν συγχρησιμοποιείται με έναν αναστολέα του CYP3A δεν αναμένεται να υπερβεί την έκθεση εκείνη όταν χορηγείται ελλείψει του lumacaftor σε δόση των 150 mg κάθε 12 ώρες, την εγκεκριμένη δόση της μονοθεραπείας με ivacaftor.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν ξεκινά θεραπεία με αναστολείς του CYP3A σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν lumacaftor/ivacaftor. Ωστόσο, κατά την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς αναστολείς του CYP3A.

#### *Επαγωγείς του CYP3A*

Η συγχρησιμοποίηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, είχε ελάχιστη επίδραση στην έκθεση στο lumacaftor, αλλά μείωσε την έκθεση στο ivacaftor (AUC) κατά 57%. Συνεπώς, δεν συνιστάται η συγχρησιμοποίηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης όταν χρησιμοποιείται με μέτριους ή ασθενείς επαγωγείς του CYP3A.

### Πιθανότητα για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### *Υποστρώματα του CYP3A*

Το lumacaftor είναι ένας ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Το ivacaftor είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Η καθαρή επίδραση της θεραπείας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor αναμένεται να είναι ισχυρή επαγωγή του CYP3A. Συνεπώς, η συγχρησιμοποίηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με υποστρώματα του CYP3A μπορεί να μειώσει την έκθεση σε αυτά τα υποστρώματα (βλ. παράγραφο 4.4).



#### Υποστρώματα της P-gp

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor έχει τη δυνατότητα τόσο να αναστέλλει όσο και να επάγει την P-gp. Επιπλέον, μια κλινική μελέτη με μονοθεραπεία με ivacaftor έδειξε ότι το ivacaftor είναι ένας ασθενής αναστολέας της P-gp. Συνεπώς, η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη) μπορεί να μεταβάλει την έκθεση σε αυτά τα υποστρώματα.

#### Υποστρώματα των CYP2B6 και CYP2C

Δεν έχει ερευνηθεί *in vivo* η αλληλεπίδραση με υποστρώματα των CYP2B6 και CYP2C. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το lumacaftor έχει τη δυνατότητα να επάγει τα CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ωστόσο, η αναστολή των CYP2C8 και CYP2C9 έχει επίσης παρατηρηθεί *in vitro*. Επιπλέον, μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9. Συνεπώς, η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει (δηλ., είτε να αυξήσει είτε να μειώσει) την έκθεση σε υποστρώματα των CYP2C8 και CYP2C9, να μειώσει την έκθεση σε υποστρώματα του CYP2C19 και να μειώσει σημαντικά την έκθεση σε υποστρώματα του CYP2B6.

#### Πιθανότητα αλληλεπίδρασης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με μεταφορείς

Πειράματα *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor είναι ένα υπόστρωμα για την Πρωτεΐνη Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP). Η συγχορήγηση του Orkambi με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την BCRP ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση lumacaftor στο πλάσμα. Το lumacaftor αναστέλλει τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και 3. Το lumacaftor και το ivacaftor είναι αναστολείς της BCRP. Η συγχορήγηση του Orkambi με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα για μεταφορά από τους OAT1/3 και BCRP ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση τέτοιου είδους φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Το lumacaftor και το ivacaftor δεν είναι αναστολείς των OATP1B1, OATP1B3 και των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1 και 2. Το ivacaftor δεν είναι αναστολέας των OAT1 και OAT3.

#### Τεκμηριωμένες και άλλες πιθανά σημαντικές αλληλεπιδράσεις

Ο Πίνακας 3 παρέχει την τεκμηριωμένη ή προβλεπόμενη επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή την επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στον Πίνακα 3 προέρχονται κυρίως από μελέτες *in vitro*. Οι συστάσεις που παρέχονται στο πεδίο «Κλινικό σχόλιο» στον Πίνακα 3 βασίζονται σε μελέτες αλληλεπιδράσεων, την κλινική σημασία ή τις προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω των οδών αποβολής. Αλληλεπιδράσεις που έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία παρατίθενται πρώτες στον πίνακα.

**Πίνακας 3: Τεκμηριωμένες και άλλες πιθανά σημαντικές αλληλεπιδράσεις – συστάσεις δόσης για χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με τη μεγαλύτερη κλινική σημασία</b>		
Αντιαλλεργικά: μοντελουκάστη	↔ LUM, IVA  ↓ μοντελουκάστης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8/2C9 από το LUM	Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για τη μοντελουκάστη. Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση, όπως είναι λογικό, όταν συγχορηγείται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη μοντελουκάστη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.
φεξοφαιναδίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ φεξοφαιναδίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της φεξοφαιναδίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη φεξοφαιναδίνη.

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιβιοτικά:</b> κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη	↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από τις κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη  ↓ κλαριθρομυκίνης, τελιθρομυκίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν ξεκινά θεραπεία με κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Η δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να μειώνεται σε έναν φακελίσκο κάθε δεύτερη ημέρα για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας όταν η χορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor ξεκινά σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη ή τελιθρομυκίνη.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής σε αυτά τα αντιβιοτικά θεραπείας, όπως η αζιθρομυκίνη. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.</p>
ερυθρομυκίνη	↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από την ερυθρομυκίνη  ↓ ερυθρομυκίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν συγχωρηγείται με την ερυθρομυκίνη.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής στην ερυθρομυκίνη θεραπείας, όπως η αζιθρομυκίνη. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην ερυθρομυκίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιεπιληπτικά:</b> καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη	<p>↔ LUM            ↓ IVA            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από αυτά τα αντιεπιληπτικά</p> <p>↓ καρβαμαζεπίνης, φαινοβαρβιτάλης, φαινυτοΐνης            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM</p>	<p>Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιεπιληπτικά. Οι εκθέσεις στο ivacaftor και τα αντιεπιληπτικά μπορεί να μειωθούν σημαντικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα αμφοτέρων των δραστικών ουσιών.</p>
<b>Αντιμυκητιασικά:</b> ιτρακοναζόλη*, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη	<p>↔ LUM            ↑ IVA            Λόγω της αναστολής του CYP3A από αυτά τα αντιμυκητιασικά</p> <p>↓ ιτρακοναζόλης, κετοκοναζόλης, βορικοκοναζόλης            Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM</p> <p>↓ ποσακοναζόλης            Λόγω της επαγωγής της UGT από το LUM</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν ξεκινά θεραπεία με αυτά τα αντιμυκητιασικά σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>Η δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να μειώνεται σε έναν φακελίσκο κάθε δεύτερη ημέρα για την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας όταν ξεκινά η χορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν αυτά τα αντιμυκητιασικά.</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιμυκητιασικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση μυκητιασικών λοιμώξεων εκ διαφυγής, εάν είναι απαραίτητα φάρμακα τέτοιου είδους. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτά τα αντιμυκητιασικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.</p>

Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Όνομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
Φλουκοναζόλη	<p>↔ LUM ↑ IVA Λόγω της αναστολής του CYP3A από τη φλουκοναζόλη</p> <p>↓ φλουκοναζόλης Λόγω της επαγωγής από το LUM. Η φλουκοναζόλη αποβάλλεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης ως αμετάβλητο φάρμακο. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί μικρή μείωση στην έκθεση στη φλουκοναζόλη με ισχυρούς επαγωγείς</p>	<p>Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor όταν συγχορηγείται με τη φλουκοναζόλη.</p> <p>Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της φλουκοναζόλης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη φλουκοναζόλη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>
Αντιφλεγμονώδη: Ιβουπροφαίνη	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ιβουπροφαίνης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8/2C9 από το LUM</p>	<p>Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ιβουπροφαίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.</p>

Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας	Επίδραση	Κλινικό σχόλιο
<b>Αντιμυκοβακτηριακά:</b> ριφαμπουτίνη, ριφαμπικίνη*, ριφαπεντίνη	↔ LUM ↓ IVA Λόγω της επαγωγής του CYP3A από αντιμυκοβακτηριακά  ↓ ριφαμπουτίνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM  ↔ ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα αντιμυκοβακτηριακά. Η έκθεση στο ivacaftor θα μειωθεί, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor.  Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ριφαμπουτίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη ριφαμπουτίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.
<b>Βενζοδιαζεπίνες:</b> μιδαζολάμη, τριαζολάμη	↔ LUM, IVA  ↓ μιδαζολάμης, τριαζολάμης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτές τις βενζοδιαζεπίνες. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα μειώσει τις εκθέσεις στη μιδαζολάμη και τριαζολάμη, γεγονός το οποίο θα μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>Ορμονικά αντισυλληπτικά:</b> αιθινυλοιστραδιόλη, νορεθινδρόνη και άλλα προγεσταγόνα	↓ αιθινυλοιστραδιόλης, νορεθινδρόνης και άλλων προγεσταγόνων Λόγω της επαγωγής των CYP3A/UGT από το LUM	Ορμονικά αντισυλληπτικά, συμπεριλαμβανομένων από στόματος, ενεσίμων, διαδερμικών και εμφυτεύσιμων, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ως μια αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης όταν συγχωρηγούνται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στα ορμονικά αντισυλληπτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.

<b>Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Ανοσοκατασταλτικά:</b> κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους (που χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου)	↔ LUM, IVA  ↓ κυκλοσπορίνης, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με αυτά τα ανοσοκατασταλτικά. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα μειώσει την έκθεση σε αυτά τα ανοσοκατασταλτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά αυτών των ανοσοκατασταλτικών. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων:</b> εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, ομεπραζόλη	↔ LUM, IVA  ↓ εσομεπραζόλης, λανσοπραζόλης, ομεπραζόλης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C19 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτούς τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>Φυτικά:</b> St John's wort ( <i>Υπερικόν το διάτρητον, Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το St. John's wort	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor με το St. John's wort. Η έκθεση στο ivacaftor θα μειωθεί, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor.
<b>Άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με κλινική σημασία</b>		
<b>Αντιαρρυθμικά:</b> διγοξίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ διγοξίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Η συγκέντρωση της διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθείται και η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη διγοξίνη.

<b>Κατηγορία συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Αντιπηκτικά:</b> δαμπιγκατράνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ δαμπιγκατράνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P- gp	Θα πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση όταν συγχωρηγείται με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της δαμπιγκατράνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη δαμπιγκατράνη.
βαρφαρίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ βαρφαρίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής του CYP2C9 από το LUM	Η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται όταν απαιτείται συγχωρήγηση της βαρφαρίνης με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη βαρφαρίνη.
<b>Αντικαταθλιπτικά:</b> σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σερτραλίνη	↔ LUM, IVA  ↓ σιταλοπράμης, εσιταλοπράμης, σερτραλίνης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C19 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των αντικαταθλιπτικών για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις σε αυτά τα αντικαταθλιπτικά, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
βουπροπιόνη	↔ LUM, IVA  ↓ βουπροπιόνης Λόγω της επαγωγής του CYP2B6 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της βουπροπιόνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη βουπροπιόνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.



<b>Κατηγορία συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος: Ονομασία δραστικής ουσίας</b>	<b>Επίδραση</b>	<b>Κλινικό σχόλιο</b>
<b>Κορτικοστεροειδή, συστηματικά:</b> μεθυλοπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη	↔ LUM, IVA  ↓ μεθυλοπρεδνιζολόνης, πρεδνιζόνης Λόγω της επαγωγής του CYP3A από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση αυτών των συστηματικών κορτικοστεροειδών για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις στη μεθυλοπρεδνιζολόνη και πρεδνιζόνη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
<b>H2 αναστολείς:</b> ρανιτιδίνη	↔ LUM, IVA  ↑ ή ↓ ρανιτιδίνης Λόγω της πιθανής επαγωγής ή αναστολής της P-gp	Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ρανιτιδίνης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στη ρανιτιδίνη.
<b>Υπογλυκαιμικά από στόματος:</b> ριπαγλινίδη	↔ LUM, IVA  ↓ ριπαγλινίδης Λόγω της επαγωγής των CYP3A/2C8 από το LUM	Μπορεί να απαιτείται μια υψηλότερη δόση της ριπαγλινίδης για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor μπορεί να μειώσει την έκθεση στη ριπαγλινίδη, γεγονός το οποίο μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά της.

Σημείωση: ↑ = αύξηση, ↓ = μείωση, ↔ = καμία μεταβολή, LUM = lumacaftor, IVA = ivacaftor.

\* Βάσει κλινικών μελετών αλληλεπιδράσεων. Όλες οι άλλες αλληλεπιδράσεις που παρουσιάζονται έχουν προβλεφθεί.

#### *Εξετάσεις ούρων ψευδώς θετικές για την THC*

Έχουν υπάρξει αναφορές για προληπτικές εξετάσεις ούρων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την τετραϋδροκανναβινόλη (THC) σε ασθενείς που λαμβάνουν Otkambi. Για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής μεθόδου επιβεβαίωσης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με το lumacaftor και το ivacaftor δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην ανάπτυξη και αναπαραγωγική ικανότητα, ενώ παρατηρήθηκαν επιδράσεις με το ivacaftor μόνο σε δόσεις τοξικές για

τις μητέρες (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της μητέρας απαιτεί θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το lumacaftor ή/και το ivacaftor και οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν έδειξαν απέκκριση τόσο του lumacaftor όσο και του ivacaftor στο γάλα θηλυκών επίμυων που θηλάζαν. Συνεπώς, οι κίνδυνοι στο βρέφος που θηλάζει δεν μπορούν να αποκλειστούν. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από τον άνθρωπο για τις επιδράσεις του lumacaftor ή/και του ivacaftor στη γονιμότητα. Το lumacaftor δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες. Το ivacaftor επιδείνωσε τους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ivacaftor, το οποίο είναι ένα από τα δραστικά συστατικά του Orkambi, έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Το ivacaftor μπορεί να προκαλέσει ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να δίνεται συμβουλή στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη ενώ λαμβάνουν Orkambi να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε κλινικές μελέτες Φάσης 3 ήταν δύσπνοια (14,0% έναντι 7,8% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο), διάρροια (11,0% έναντι 8,4% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο) και ναυτία (10,2% έναντι 7,6% υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν συμβάντα του ήπατος και των χοληφόρων, π.χ. αυξήσεις των τρανσαμινασών, χολοστατική ηπατίτιδα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμές 1 και 2) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω και μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 7), οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με μονοθεραπεία με ivacaftor παρέχονται επίσης στον Πίνακα 4. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με ivacaftor**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα*
	συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	όχι συχνές	Υπέρταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη*
	όχι συχνές	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια <sup>†</sup>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	συχνές	Ωταλγία*, δυσφορία του ωτός*, εμβοές*, υπεραιμία του τυμπανικού υμένα*, αιθουσαία διαταραχή*
	όχι συχνές	Συμφόρηση του ωτός*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	πολύ συχνές	Ρινική συμφόρηση, δύσπνοια, παραγωγικός βήχας, παραγωγή πτυέλων αυξημένη
	συχνές	Αναπνοή μη φυσιολογική, στοματοφαρυγγικό άλγος, συμφόρηση κόλπων του προσώπου*, ρινόρροια, φαρυγγικό ερύθημα*, βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού	πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, ναυτία
	συχνές	Μετεωρισμός, έμετος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	συχνές	Αυξήσεις των τρανσαμινασών
	όχι συχνές	Χολοστατική ηπατίτιδα <sup>‡</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	συχνές	Έμμηνος ρύση ακανόνιστη, δυσμηνόρροια, μητρορραγία, όγκος μαστών*
	όχι συχνές	Μηνορραγία, αμηνόρροια, πολυμηνόρροια, φλεγμονή μαστών*, γυναικομαστία*, διαταραχή θηλής μαστού*, άλγος θηλής μαστού*, ολιγομηνόρροια
Παρακλινικές εξετάσεις	πολύ συχνές	Βακτήρια στα πτύελα*
	συχνές	Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη
	όχι συχνές	Αρτηριακή πίεση αυξημένη

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες και συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία με ivacaftor.

<sup>†</sup> 1 ασθενής εκ των 738

<sup>‡</sup> 2 ασθενείς εκ των 738

Τα δεδομένα ασφάλειας από 1.029 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR*, που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες στην κυλιόμενη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (δοκιμή 3) ήταν παρόμοια με τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 24 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 5.1).

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 0,8%, 2,0% και 5,2%, και 0,5%, 1,9% και 5,1% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με τις τρανσαμινάσες ήταν 5,1% και 4,6% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Επτά ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με αυξημένες τρανσαμινάσες που σχετίζονταν με το ήπαρ, συμπεριλαμβανομένων 3 με ταυτόχρονη αύξηση στην ολική χολερυθρίνη. Μετά τη διακοπή του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor, οι εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας επέστρεψαν στα αρχικά επίπεδα ή βελτιώθηκαν ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Μεταξύ των 7 ασθενών με προϋπάρχουσα κίρρωση ή/και πυλαία υπέρταση που έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, Φάσης 3 μελέτες, επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας με αυξημένες ALT, AST, χολερυθρίνη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια παρατηρήθηκαν σε έναν ασθενή. Το συμβάν εμφανίστηκε εντός 5 ημερών από την έναρξη της χορήγησης δόσης και αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά περιπτώσεις ρήξης της αντιρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε θάνατο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΚΙ και προϋπάρχουσα κίρρωση με πυλαία υπέρταση που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. θωρακική δυσφορία, δύσπνοια, βρογχόσπασμος και αναπνοή μη φυσιολογική) ήταν 26,3% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με 17,0% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η επίπτωση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με χαμηλότερο FEV<sub>1</sub> πριν από τη θεραπεία. Περίπου τα τρία τέταρτα των ανεπιθύμητων ενεργειών ξεκίνησαν κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας, και στους περισσότερους ασθενείς αποκαταστάθηκαν χωρίς διακοπή της χορήγησης δόσης. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, μη σοβαρά και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη διάρκεια μιας Φάσης 3β κλινικής μελέτης ανοικτής επισήμανσης 24 εβδομάδων (δοκιμή 5) σε 46 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένη πνευμονοπάθεια (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 29,1 κατά την έναρξη (εύρος: 18,3 έως 42,0)], η επίπτωση των αναπνευστικών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 65,2%. Στην υποομάδα των 28 ασθενών, οι οποίοι ξεκίνησαν θεραπεία στην πλήρη δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (2 δισκία κάθε 12 ώρες), η επίπτωση ήταν 71,4%, και στους 18 ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία σε μειωμένη δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor (1 δισκίο κάθε 12 ώρες για έως και 2 εβδομάδες, που στη συνέχεια αυξήθηκε στην πλήρη δόση), η επίπτωση ήταν 55,6%. Από τους ασθενείς που ξεκίνησαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor στην πλήρη δόση, ένας ασθενής εμφάνισε μια σοβαρή αναπνευστική ανεπιθύμητη ενέργεια, σε τρεις ασθενείς στη συνέχεια μειώθηκε η δόση και τρεις ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μειώσεις ή διακοπές της δόσης σε ασθενείς που ξεκίνησαν τη θεραπεία στη μισή δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Ανωμαλίες εμμήνου ρύσης*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, η επίπτωση συνδυασμένων ανωμαλιών της εμμήνου ρύσης (αμηνόρροια, δυσμηνόρροια, μηνόρραγια, έμμηνος ρύση ακανόνιστη, μητρορραγία, ολιγομηνόρροια και πολυμηνόρροια) ήταν 9,9% σε γυναίκες ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με 1,7% σε γυναίκες ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Αυτά τα συμβάντα της εμμήνου ρύσης εμφανίστηκαν συχνότερα στο υποσύνολο των γυναικών ασθενών που λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά (25,0%) έναντι των ασθενών που δεν λάμβαναν ορμονικά αντισυλληπτικά (3,5%) (βλ. παράγραφο 4.5). Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας και μη σοβαρές.

Στις ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, περίπου τα δύο τρίτα αυτών των αντιδράσεων αποκαταστάθηκαν και η διάμεση διάρκεια ήταν 10 ημέρες.

#### *Αυξημένη αρτηριακή πίεση*

Κατά τη διάρκεια των δοκιμών 1 και 2, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με αυξημένη αρτηριακή πίεση (π.χ. υπέρταση, αρτηριακή πίεση αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 0,9% (7/738) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor και σε κανέναν ασθενή από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (μέση αρχική 114 mmHg συστολική και 69 mmHg διαστολική), η μέγιστη αύξηση από τα αρχικά επίπεδα στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 3,1 mmHg και 1,8 mmHg, αντίστοιχα. Σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση αρχική 114 mmHg συστολική και 69 mmHg διαστολική), η μέγιστη αύξηση από τα αρχικά επίπεδα στη μέση συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση ήταν 0,9 mmHg και 0,9 mmHg, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης > 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mmHg τουλάχιστον δύο φορές ήταν 3,4% και 1,5% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,6% και 0,5% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεδομένα ασφάλειας αξιολογήθηκαν σε 60 ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (δοκιμή 8), 161 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμές 6 και 7) και σε 194 ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με ΚΙ οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έλαβαν τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε κλινικές μελέτες. Ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών συμπεριελήφθησαν στις δοκιμές 1 και 2.

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι γενικά συνεπές με εκείνο σε ενήλικες ασθενείς.

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας από μια κυλιόμενη μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων σε 57 ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* ήταν γενικά συνεπή με την προηγούμενη μελέτη 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (δοκιμή 8) και τα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών.

Τα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας από μια κυλιόμενη μελέτη επέκτασης 96 εβδομάδων σε 239 ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* (δοκιμή 9) ήταν γενικά συνεπή με τις προηγούμενες μελέτες 24 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 6 και δοκιμή 7).

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη δοκιμή 6 συμπεριλαμβάνονται στον Πίνακα 4.

#### *Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 11 ετών* Ανεπιθύμητες ενέργειες του ήπατος και των χοληφόρων

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 58 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 6), η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 5,3%, 8,8% και 19,3%. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN. Η χορήγηση δόσης του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor διατηρήθηκε ή ξεκίνησε εκ νέου με επιτυχία μετά από προσωρινή διακοπή σε όλους τους ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες, εκτός από 1 ασθενή που διέκοψε τη θεραπεία οριστικά.

Κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 204 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (δοκιμή 7), η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 1,0%, 4,9% και 12,6% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, και 2,0%, 3,0% και 7,9% σε ασθενείς υπό

αγωγή με εικονικό φάρμακο. Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN. Δύο ασθενείς στην ομάδα lumacaftor/ivacaftor και δύο ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου διέκοψαν τη θεραπεία οριστικά λόγω αυξημένων τρανσαμινασών.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3, 24 εβδομάδων σε 60 ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (δοκιμή 8), η συχνότητα εμφάνισης των μέγιστων επιπέδων των τρανσαμινασών (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) και 15,0% (9/60). Κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ολικής χολερυθρίνης > 2 x ULN. Τρεις ασθενείς διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor λόγω αυξημένων τρανσαμινασών.

#### Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια μιας κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης, Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμή 6) σε 58 ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (ο μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη ήταν 91,4), η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αναπνευστικού ήταν 6,9% (4/58).

Κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο κλινικής μελέτης Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων (δοκιμή 7) σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών (ο μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη ήταν 89,8), η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών του αναπνευστικού ήταν 18,4% σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor και 12,9% σε ασθενείς υπό αγωγή με εικονικό φάρμακο. Μια μείωση του ppFEV<sub>1</sub> κατά την έναρξη της θεραπείας παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των διαδοχικών αξιολογήσεων σπιρομέτρησης μετά τη δόση. Η απόλυτη μεταβολή από πριν τη δόση στις 4 έως 6 ώρες μετά τη δόση ήταν -7,7 την ημέρα 1 και -1,3 την ημέρα 15 σε ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor. Η μείωση μετά τη δόση αποκαταστάθηκε έως την εβδομάδα 16.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν διατίθεται κανένα ειδικό αντίδοτο για υπερδοσολογία με lumacaftor/ivacaftor. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε αυξημένη επίπτωση της τάξης του ≥ 5% στην περίοδο της υπερθεραπευτικής δόσης σε σύγκριση με την περίοδο της θεραπευτικής δόσης ήταν κεφαλαλγία, γενικευμένο εξάνθημα και αυξημένες τρανσαμινάσες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX30

#### Μηχανισμός δράσης

Η πρωτεΐνη CFTR είναι ένας διάυλος χλωρίου η οποία υπάρχει στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων σε πολλαπλά όργανα. Η μετάλλαξη F508del επιδρά στην πρωτεΐνη CFTR με πολλούς τρόπους, κυρίως προκαλώντας δυσλειτουργία στην κυτταρική επεξεργασία και διακίνηση που μειώνει την ποσότητα της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Η μικρή ποσότητα της F508del-CFTR που φτάνει στην κυτταρική επιφάνεια έχει χαμηλή πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ελαττωματικός έλεγχος

διαύλου). Το lumacaftor είναι ένας διορθωτής της CFTR που δρα άμεσα επί της F508del-CFTR προκειμένου να βελτιώσει την κυτταρική της επεξεργασία και διακίνηση, αυξάνοντας έτσι την ποσότητα της λειτουργικής CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Το ivacaftor είναι ένας ενισχυτής της CFTR που διευκολύνει την αυξημένη μεταφορά χλωρίου ενισχύοντας την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή gating) της πρωτεΐνης CFTR στην κυτταρική επιφάνεια. Η συνδυασμένη επίδραση των lumacaftor και ivacaftor είναι η αυξημένη ποσότητα και λειτουργία της F508del-CFTR στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα αυξημένη μεταφορά ιόντων χλωρίου. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το lumacaftor βελτιώνει την κυτταρική επεξεργασία και διακίνηση της F508del-CFTR και το ivacaftor ενισχύει την F508del-CFTR δεν είναι γνωστοί.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

#### *Επιδράσεις στο χλώριο ιδρώτα*

Οι μεταβολές στο χλώριο ιδρώτα σε απόκριση στο lumacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το ivacaftor αξιολογήθηκαν σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης 2 κλινική δοκιμή σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω. Στην εν λόγω δοκιμή, 10 ασθενείς (ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del-CFTR*) ολοκλήρωσαν τη χορήγηση δόσης με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες μόνο του για 28 ημέρες ακολουθούμενη από την προσθήκη του ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες για επιπλέον 28 ημέρες, και 25 ασθενείς (ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για *F508del*) ολοκλήρωσαν τη χορήγηση δόσης με εικονικό φάρμακο. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ της μονοθεραπείας με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση μεταβολή σε χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 28 ήταν στατιστικά σημαντική στα -8,2 mmol/l (95% CI: -14, -2). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του συνδυασμού lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση μεταβολή σε χλώριο ιδρώτα από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 56 ήταν στατιστικά σημαντική στα -11 mmol/l (95% CI: -18, -4).

Στη δοκιμή 7 (βλ. Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια) σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del-CFTR* ηλικίας 6 έως 11 ετών, η διαφορά θεραπείας (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) στο χλώριο ιδρώτα για την απόλυτη μεταβολή την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -24,9 mmol/l (ονομαστική  $P < 0,0001$ ). Η διαφορά θεραπείας (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων) στο χλώριο ιδρώτα για τη μέση απόλυτη μεταβολή την ημέρα 15 και την εβδομάδα 4 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4, -18,2, ονομαστική  $P < 0,0001$ ).

Στη δοκιμή 8 σε ασθενείς ομόζυγους για τη μετάλλαξη *F508del-CFTR* ηλικίας 2 έως 5 ετών, η μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη εντός της ομάδας στο χλώριο ιδρώτα την εβδομάδα 24 ήταν -31,7 mmol/l (95% CI: -35,7, -27,6). Επίσης, η μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την εβδομάδα 24 στην εβδομάδα 26 μετά από την περίοδο έκπλυσης 2 εβδομάδων (για την αξιολόγηση της απόκρισης εκτός θεραπείας) ήταν μια αύξηση 33,0 mmol/l (95% CI: 28,9, 37,1, ονομαστική  $P < 0,0001$ ), που αντιπροσώπευε επιστροφή στις τιμές αναφοράς μετά την έκπλυση της θεραπείας. Την εβδομάδα 24, το 16% των παιδιών είχαν μείωση στο χλώριο ιδρώτα κάτω από 60 mmol/l και κανένα δεν είχε κάτω από 30 mmol/l.

#### *Μεταβολές στο FEV<sub>1</sub>*

Οι μεταβολές στο ppFEV<sub>1</sub> σε απόκριση στο lumacaftor μόνο του ή σε συνδυασμό με το ivacaftor αξιολογήθηκαν επίσης σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης 2 σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω. Η διαφορά θεραπείας μεταξύ της μονοθεραπείας με lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες και του εικονικού φαρμάκου που αξιολογήθηκε ως η μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV<sub>1</sub> ήταν -4,6 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: -9,6, 0,4) από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 28, 4,2 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: -1,3, 9,7) από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα 56 και 7,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 2,6, 12,8, στατιστικά σημαντική) από την ημέρα 28 έως την ημέρα 56 (μετά την προσθήκη του ivacaftor στη μονοθεραπεία με lumacaftor).

#### *Μείωση στην καρδιακή συχνότητα*

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, Φάσης 3 μελετών 24 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μια μέγιστη μείωση στη μέση καρδιακή συχνότητα των 6 παλμών ανά λεπτό (bpm) από τα αρχικά επίπεδα την ημέρα 1 και την ημέρα 15 περίπου 4 έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση δόσης.

Μετά την ημέρα 15, δεν παρακολούθηθηκε η καρδιακή συχνότητα στην περίοδο μετά τη χορήγηση δόσης σε αυτές τις μελέτες. Από την εβδομάδα 4, η μεταβολή στη μέση καρδιακή συχνότητα πριν από τη χορήγηση της δόσης κυμαινόταν από 1 έως 2 bpm κάτω από τα αρχικά επίπεδα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor. Το ποσοστό των ασθενών με τιμές καρδιακής συχνότητας < 50 bpm υπό αγωγή ήταν 11% για ασθενείς που έλαβαν lumacaftor/ivacaftor, σε σύγκριση με 4,9% για ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

#### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο διάστημα QTc ή την αρτηριακή πίεση σε μια διεξοδική κλινική μελέτη του QT για την αξιολόγηση του lumacaftor 600 mg άπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και του lumacaftor 1000 mg άπαξ ημερησίως/ivacaftor 450 mg κάθε 12 ώρες.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Δοκιμές σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR*

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές 1.108 κλινικά σταθερών ασθενών με ΚΙ, στην οποία 737 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν δόση με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Οι ασθενείς σε αμφοτέρες τις δοκιμές τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 για να λάβουν lumacaftor 600 mg εφάπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ή εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης με τροφή που περιείχε λίπος για 24 εβδομάδες επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες για ΚΙ (π.χ., βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δорνάση άλφα και υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού). Οι ασθενείς από αυτές τις δοκιμές ήταν επιλέξιμοι να μεταφερθούν σε μια τυφλή μελέτη επέκτασης.

Η δοκιμή 1 αξιολόγησε 549 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 25,1 έτη) με ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) κατά τη διαλογή μεταξύ 40-90 (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 60,7 κατά την έναρξη [εύρος: 31,1 έως 94,0]). Η δοκιμή 2 αξιολόγησε 559 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 25,0 έτη) με ppFEV<sub>1</sub> κατά τη διαλογή μεταξύ 40-90 (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 60,5 κατά την έναρξη [εύρος: 31,3 έως 99,8]). Ασθενείς με ιστορικό αποικισμού από οργανισμούς όπως *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, ή *Mycobacterium abscessus* ή που είχαν 3 ή περισσότερες μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 φορές το ULN ή ολική χολερυθρίνη ≥ 2 φορές το ULN) αποκλείστηκαν.

Το τελικό σημείο της πρωταρχικής αποτελεσματικότητας σε αμφοτέρες τις μελέτες ήταν η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ppFEV<sub>1</sub> την εβδομάδα 24. Άλλες μεταβλητές αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη σχετική μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ppFEV<sub>1</sub>, την απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στον ΔΜΣ, την απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη ≥ 5% σχετική μεταβολή από την αρχική τιμή στο ppFEV<sub>1</sub> την εβδομάδα 24 και τον αριθμό των πνευμονικών παροξύνσεων (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούσαν νοσηλεία ή ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία) μέχρι την εβδομάδα 24.

Σε αμφοτέρες τις δοκιμές, η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> (Πίνακας 5). Η μέση βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> είχε ταχεία έναρξη (ημέρα 15) και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια των 24 εβδομάδων θεραπείας. Την ημέρα 15, η διαφορά θεραπείας μεταξύ lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ppFEV<sub>1</sub> από την τιμή αναφοράς ήταν 2,51 ποσοστιαίες μονάδες στις συγκεντρωτικές δοκιμές 1 και 2 (P < 0,0001). Παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στο ppFEV<sub>1</sub> ανεξάρτητα από την ηλικία, τη βαρύτητα της νόσου, το φύλο και τη γεωγραφική περιοχή. Οι Φάσης 3 δοκιμές του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor περιλάμβαναν 81 ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> < 40 κατά την έναρξη. Η διαφορά θεραπείας σε αυτήν την υποομάδα ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40. Την εβδομάδα 24, η διαφορά θεραπείας μεταξύ lumacaftor



400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες και εικονικού φαρμάκου για τη μέση απόλυτη μεταβολή (95% CI) στο ppFEV<sub>1</sub> από την τιμή αναφοράς στις συγκεντρωτικές δοκιμές 1 και 2 ήταν 3,39 ποσοστιαίες μονάδες (P = 0,0382) για ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> < 40 και 2,47 ποσοστιαίες μονάδες (P < 0,0001) για ασθενείς με ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40.

**Πίνακας 5: Περίληψη των πρωταρχικών και βασικών δευτερευόντων αποτελεσμάτων στις δοκιμές 1 και 2\***

		Δοκιμή 1		Δοκιμή 2		Συγκεντρωτικές (δοκιμές 1 και 2)	
		Εικονικό φάρμακο (n = 184)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/ IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 182)	Εικονικό φάρμακο (n = 187)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 187)	Εικονικό φάρμακο (n = 371)	LUM 400 mg κάθε 12 ώρες/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)
Απόλυτη μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)	Διαφορά θεραπείας	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	-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)
Σχετική μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24 (%)	Διαφορά θεραπείας	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	4,4 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	-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)
Απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Διαφορά θεραπείας	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) <sup>†</sup>	–	0,24 (P = 0,0004)
	Μεταβολή εντός ομάδας	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)
Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R την εβδομάδα 24 (μονάδες)	Διαφορά θεραπείας	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Μεταβολή εντός ομάδας	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)
Ποσοστό ασθενών με ≥ 5% σχετική μεταβολή στο ppFEV <sub>1</sub> την εβδομάδα 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
Λόγος πιθανοτήτων	–	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων μέχρι την εβδομάδα 24	# συμβάντων (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Λόγος συχνοτήτων	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\* Σε κάθε μελέτη, πραγματοποιήθηκε μια διαδικασία ελέγχου με ιεραρχική σειρά εντός κάθε σκέλους ενεργού θεραπείας για τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία έναντι του εικονικού φαρμάκου. Για στατιστική σημασία, απαιτήθηκε επίπεδο σημαντικότητας P ≤ 0,0250 σε κάθε βήμα και για όλους τους προηγούμενους από αυτό ελέγχους.

<sup>†</sup>Υποδεικνύει στατιστική σημασία επιβεβαιωμένη στην διαδικασία ελέγχου με ιεραρχική σειρά.

Την εβδομάδα 24, το ποσοστό των ασθενών που παρέμειναν ελεύθεροι από πνευμονικές παροξύνσεις ήταν σημαντικά μεγαλύτερο για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, ο λόγος συχνοτήτων παροξύνσεων μέχρι την εβδομάδα 24 σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, n = 369) ήταν 0,61 (P < 0,0001), που αντιπροσώπευε μια μείωση κατά 39% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα συμβάντων ανά έτος, σε ετήσια βάση έως 48 εβδομάδες, ήταν 0,70 στην ομάδα των lumacaftor/ivacaftor και 1,14 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για παροξύνσεις που απαιτούν νοσηλεία έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά 61% (λόγος συχνοτήτων = 0,39, P < 0,0001, συχνότητα συμβάντων ανά 48 εβδομάδες 0,17 για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και 0,45 για το εικονικό φάρμακο) και μείωσε τις παροξύνσεις που απαιτούν θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά

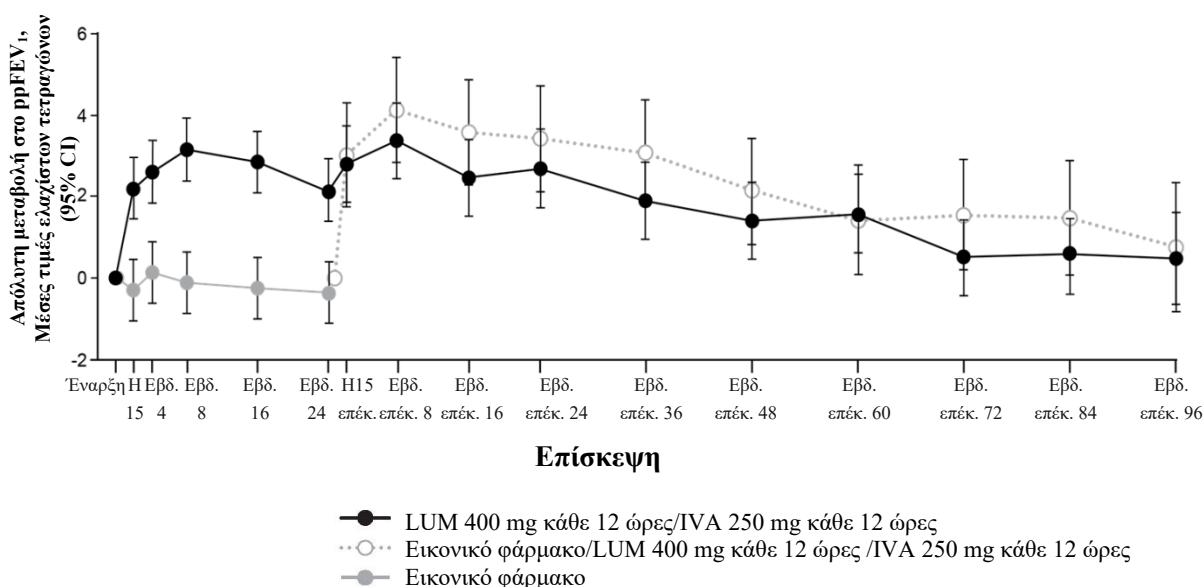
κατά 56% (λόγος συχνοτήτων = 0,44,  $P < 0,0001$ , συχνότητα συμβάντων ανά 48 εβδομάδες 0,25 για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor και 0,58 για το εικονικό φάρμακο). Αυτά τα αποτελέσματα δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά στο πλαίσιο του ελέγχου με ιεραρχική σειρά για τις επιμέρους μελέτες.

#### Κυλιόμενη δοκιμή μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας

Η δοκιμή 3 ήταν μια Φάσης 3, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με ΚΙ που περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω από τις δοκιμές 1 και 2. Αυτή η δοκιμή επέκτασης σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Εκ των 1.108 ασθενών που έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2, χορηγήθηκε δόση σε 1.029 (93%) και έλαβαν δραστική θεραπεία (lumacaftor 600 mg εφάπαξ ημερησίως/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ή lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες) στη δοκιμή 3 για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες (δηλαδή έως και συνολικά 120 εβδομάδες). Η πρωτεύουσα ανάλυση αποτελεσματικότητας αυτής της μελέτης επέκτασης περιλάμβανε δεδομένα έως και την εβδομάδα 72 της δοκιμής 3 με μια ανάλυση ευαισθησίας που περιλάμβανε δεδομένα έως και την εβδομάδα 96 της δοκιμής 3.

Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2 εμφάνισαν μια επίδραση που διατηρήθηκε σε σχέση με την τιμή αναφοράς μετά από επιπλέον 96 εβδομάδες στη δοκιμή 3. Για τους ασθενείς που άλλαξαν από θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε δραστική θεραπεία, παρατηρήθηκαν μεταβολές παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 1 ή τη δοκιμή 2 (βλ. Πίνακα 5). Αποτελέσματα από τη δοκιμή 3 παρουσιάζονται στο Σχήμα 1 και τον Πίνακα 6.

**Σχήμα 1. Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> σε κάθε επίσκεψη†**



† Από τις δοκιμές 1, 2 και 3.

**Πίνακας 6: Μακροχρόνια επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 3\***

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)†		
	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P
<b>Τιμή αναφοράς του ρρFEV<sub>1</sub>‡</b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς του ρρFEV<sub>1</sub> (ποσοστιαίες μονάδες)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
<b>Σχετική μεταβολή από την τιμή αναφοράς του ρρFEV<sub>1</sub> (%)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372
<b>Τιμή αναφοράς ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
<b>Τιμή αναφοράς βαθμολογίας του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)</b>						
Εβδομάδα επέκτασης 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 369)†		
	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P	Μέση τιμή (SD)	Μέσες τιμές ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	τιμή P
<b>Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων (συμβάντα) ** †***</b>						
Αριθμός συμβάντων ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,69 (0,56, 0,85)		0,65 (0,56, 0,75)		
Αριθμός συμβάντων που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,30 (0,22, 0,40)		0,24 (0,19, 0,29)		
Αριθμός συμβάντων που απαιτούν ενδοφλέβια αντιβιοτικά ανά ασθενο-έτος (95% CI) (συχνότητα ανά 48 εβδομάδες)		0,37 (0,29, 0,49)		0,32 (0,26, 0,38)		

\* Συνολικά το 82% (421 από τους 516 επιλέξιμους ασθενείς) ολοκλήρωσε 72 εβδομάδες αυτής της μελέτης. Το 42% ολοκλήρωσε 96 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών διέκοψε για λόγους εκτός της ασφάλειας.

\*\* Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις δοκιμές 1 και 2 (ομάδα που άλλαξε από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor/ivacaftor) η συνολική έκθεση ήταν έως και 96 εβδομάδες. Η εικόνα της ομάδας δοσολογίας lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες είναι συνεπής με τη συνιστώμενη δοσολογία.

\*\*\* Η συχνότητα συμβάντων ανά ασθενο-έτος ετησιοποιήθηκε στις 48 εβδομάδες.

† Για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τις δοκιμές 1 και 2 (ομάδα που συνέχισε από lumacaftor/ivacaftor σε lumacaftor/ivacaftor) η συνολική έκθεση ήταν έως και 120 εβδομάδες. Η εικόνα της ομάδας δοσολογίας lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες είναι συνεπής με τη συνιστώμενη δοσολογία.

‡ Η τιμή αναφοράς για την ομάδα που άλλαξε από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ήταν η τιμή αναφοράς της δοκιμής 3. Η τιμή αναφοράς για την ομάδα lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες ήταν η τιμή αναφοράς των δοκιμών 1 και 2.

#### Δοκιμή σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR

Η δοκιμή 4 ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης 2 δοκιμή σε 125 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 18 ετών και άνω που είχαν ppFEV<sub>1</sub> από 40 - 90, συμπεριλαμβανομένου, και είχαν τη μετάλλαξη F508del στο ένα αλληλόμορφο συν ένα δεύτερο αλληλόμορφο με μια μετάλλαξη που προβλέπεται να έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη παραγωγής CFTR ή μια CFTR που δεν ανταποκρίνεται στο ivacaftor *in vitro*.

Οι ασθενείς έλαβαν είτε τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor (n = 62) είτε εικονικό φάρμακο (n = 63) επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες για ΚΙ. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η βελτίωση στην πνευμονική λειτουργία, όπως καθορίζεται από τη μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς την ημέρα 56 στο ppFEV<sub>1</sub>. Η θεραπεία με lumacaftor/ivacaftor δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στο ppFEV<sub>1</sub> σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με ΚΙ ετερόζυγους για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR (διαφορά θεραπείας 0,60 [P = 0,5978]) ούτε σε ουσιαστικές βελτιώσεις στον ΔΜΣ ή το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Δοκιμές σε ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 έως 11 ετών οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR

Η Δοκιμή 7 ήταν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη Φάσης 3 διάρκειας 24 εβδομάδων σε 204 ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 έως 11 ετών (μέση ηλικία τα 8,8 έτη). Η Δοκιμή 7 αξιολόγησε άτομα με δείκτη κάθαρσης πνευμόνων (LCI<sub>2.5</sub>) ≥ 7,5 κατά την αρχική επίσκεψη διαλογής (μέσος LCI<sub>2.5</sub> 10,28 κατά την έναρξη [εύρος: 6,55 έως 16,38]) και ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 κατά τη διαλογία (μέσος όρος ppFEV<sub>1</sub> 89,8 κατά την έναρξη [εύρος: 48,6 έως 119,6]). Οι ασθενείς έλαβαν είτε

lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 103) ή εικονικό φάρμακο (n = 101) επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες θεραπείες τους για ΚΙ. Ασθενείς που είχαν 2 ή περισσότερες μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST, AP, GGT  $\geq$  3 φορές το ULN), ή ALT ή AST > 5 φορές το ULN, ή ολική χολερυθρίνη > 2 φορές το ULN αποκλείστηκαν.

Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η απόλυτη μεταβολή στον LCI<sub>2,5</sub> από την έναρξη έως την εβδομάδα 24. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν τη μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο ιδρώτα την ημέρα 15 και εβδομάδα 4 και την εβδομάδα 24 (βλ. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις), την απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ από την έναρξη την εβδομάδα 24, την απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24. Αυτά τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 παρακάτω:

**Πίνακας 7: Περίληψη των πρωταρχικών και βασικών δευτερευόντων αποτελεσμάτων στη δοκιμή 7**

		<b>Εικονικό φάρμακο (n = 101)</b>	<b>LUM 200 mg/IVA 250 mg κάθε 12 ώρες (n = 103)</b>
<b>Πρωτεύον τελικό σημείο</b>			
<b>Απόλυτη μεταβολή στον δείκτη κάθαρσης πνευμόνων (LCI<sub>2,5</sub>) από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24</b>	Διαφορά θεραπείας	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Μεταβολή εντός ομάδας	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία*</b>			
<b>Απόλυτη μεταβολή στον ΔΜΣ την εβδομάδα 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Διαφορά θεραπείας	–	0,11 (P = 0,2522)
	Μεταβολή εντός ομάδας	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R μέχρι την εβδομάδα 24 (μονάδες)</b>	Διαφορά θεραπείας	–	2,5 (P = 0,0628)
	Μεταβολή εντός ομάδας	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Η δοκιμή περιλάμβανε βασικά δευτερεύοντα και άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

Το ποσοστό προβλεπόμενου FEV<sub>1</sub> αξιολογήθηκε επίσης ως κλινικά σημαντικό άλλο δευτερεύον τελικό σημείο. Στους ασθενείς υπό αγωγή με lumacaftor/ivacaftor, η διαφορά θεραπείας για την απόλυτη μεταβολή στο ppFEV<sub>1</sub> από την έναρξη μέχρι την εβδομάδα 24 ήταν 2,4 (P = 0,0182).

Οι ασθενείς με ΚΙ ηλικίας 6 ετών και άνω από τη δοκιμή 6 και τη δοκιμή 7 συμπεριλήφθηκαν σε μια πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη επέκτασης φάσης 3 (δοκιμή 9). Αυτή η δοκιμή επέκτασης σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor. Εκ των 262 ασθενών που έλαβαν οποιαδήποτε θεραπεία στη δοκιμή 6 ή τη δοκιμή 7, χορηγήθηκε δόση σε 239 (91%) και έλαβαν δραστική θεραπεία (οι ασθενείς ηλικίας 6 έως <12 ετών έλαβαν lumacaftor 200 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες, οι ασθενείς ηλικίας  $\geq$ 12 ετών έλαβαν lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες) στη μελέτη επέκτασης για έως και επιπλέον 96 εβδομάδες (δηλαδή έως και συνολικά 120 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 4.8). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας και η συχνότητα των συμβάντων πνευμονικών παροξύνσεων ανά ασθενο-έτος παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

**Πίνακας 8: Μακροχρόνια επίδραση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor στη δοκιμή 9**

Τιμή αναφοράς και τελικό σημείο	Αλλαγή από εικονικό φάρμακο σε lumacaftor/ivacaftor (ΕικΦ-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Μέση τιμή (SD) n = 101	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)	Μέση τιμή (SD) n = 128	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (95% CI)
Τιμή αναφοράς του LCI <sub>2.5</sub> ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον LCI<sub>2.5</sub></b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
Τιμή αναφοράς ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Τιμή αναφοράς βαθμολογίας του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R‡ (μονάδες)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Απόλυτη μεταβολή στη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)</b>				
Εβδομάδα επέκτασης 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
<b>Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων (συμβάντα) (FAS και ROS δοκιμής 7)†</b>				
Αριθμός συμβάντων ανά ασθενο-έτος (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη δοκιμή 7 (n=96) και πέρασαν σε δραστική θεραπεία με LUM/IVA στη μελέτη προέκτασης (ΕικΦ-L/I). Άτομα που έλαβαν LUM/IVA σε οποιαδήποτε προηγούμενη μελέτη [δοκιμή 6 (n = 49) ή δοκιμή 7 (n = 94)] και συνέχισαν τη δραστική θεραπεία με LUM/IVA στην επέκταση (L/I-L/I).

‡Τιμή αναφοράς και για τις δύο ομάδες (ΕικΦ-L/I και L/I-L/I) ήταν η τιμή αναφοράς στη δοκιμή 6 και τη δοκιμή 7 (προηγούμενη μελέτη) και το αντίστοιχο n αναφέρεται στο σύνολο ανάλυσης στην προηγούμενη μελέτη.

\*\*Η υπομελέτη LCI περιλάμβανε 117 άτομα στην ομάδα L/I-L/I και 96 άτομα στην ομάδα ΕικΦ-L/I.

†FAS = το πλήρες σύνολο ανάλυσης (n = 103) περιλαμβάνει άτομα που έλαβαν L/I στη δοκιμή 7 και στη δοκιμή 9, τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την αθροιστική περίοδο μελέτης για L/I, ROS = το κυλιόμενο σύνολο (n = 96) περιλαμβάνει άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη δοκιμή 7 και L/I στη δοκιμή 9, τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την τρέχουσα περίοδο μελέτης για τη δοκιμή 9.

*Δοκιμή 8: Μελέτη ασφάλειας και ανεκτικότητας σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΚΙ, ηλικίας 2 έως 5 ετών, ομόζυγους για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR*

Η Δοκιμή 8 αξιολόγησε 60 ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών κατά τη διαλογή (μέση ηλικία κατά την έναρξη 3,7 έτη). Σύμφωνα με το βάρος των ασθενών κατά τη διαλογή, τους χορηγούνταν κοκκία αναμειγμένα με τροφή κάθε 12 ώρες, σε δόση κοκκίων lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg για ασθενείς με βάρος μικρότερο από 14 kg (n = 19) ή lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg για ασθενείς με βάρος 14 kg ή μεγαλύτερο (n = 41), για 24 εβδομάδες επιπρόσθετα στις συνταγογραφηθείσες

θεραπείες τους για ΚΙ. Προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις εκτός θεραπείας, οι ασθενείς είχαν μια επίσκεψη παρακολούθησης ασφάλειας μετά από μια περίοδο έκπλυσης 2 εβδομάδων.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο ιδρώτα την εβδομάδα 24 και την απόλυτη μεταβολή στο χλώριο ιδρώτα από την εβδομάδα 24 στην εβδομάδα 26 (βλ. Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις) καθώς και τα τελικά σημεία που παρατίθενται στον Πίνακα 9. Η κλινική σημασία του μεγέθους αυτών των μεταβολών σε παιδιά 2 έως 5 ετών με κυστική ίνωση δεν έχει εξακριβωθεί με σαφήνεια στη μακροχρόνια θεραπεία.

**Πίνακας 9: Περίληψη των δευτερευόντων αποτελεσμάτων στη δοκιμή 8**

<b>Δευτερεύοντα τελικά σημεία*</b>	<b>LUM/IVA</b>
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)	n = 57 0,27 95% CI: 0,07, 0,47, P = 0,0091
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στη βαθμολογία z του ΔΜΣ για την ηλικία	n = 57 0,29 95% CI: 0,14, 0,45, P = 0,0003
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο βάρος (kg)	n = 57 1,4 95% CI: 1,2, 1,7, P < 0,0001
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στη βαθμολογία z του βάρους για την ηλικία	n = 57 0,26 95% CI: 0,15, 0,38, P < 0,0001
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο ανάστημα (cm)	n = 57 3,6 95% CI: 3,3, 3,9, P < 0,0001
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στη βαθμολογία z του αναστήματος για την ηλικία	n = 57 0,09 95% CI: 0,02, 0,15, P = 0,0104
Απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς στα επίπεδα ελαστάσης-1 κοπράνων (FE-1) (μg/g)**	n = 35 52,6 95% CI: 22,5, 82,7, P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95% CI: -1,17, 0,02, P = 0,0559

Σημείωση: Οι τιμές P στον πίνακα είναι ονομαστικές.

\* Για τα τελικά σημεία που παρατίθενται, η απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς είναι η μέση απόλυτη μεταβολή από την τιμή αναφοράς την εβδομάδα 24.

\*\* Όλοι οι ασθενείς είχαν παγκρεατική ανεπάρκεια κατά την έναρξη. Τρεις από τους 48 ασθενείς που είχαν τιμές ελαστάσης-1 κοπράνων < 100 μg/g κατά την έναρξη πέτυχαν επίπεδο  $\geq$  200 μg/g την εβδομάδα 24.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Orkambi σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η έκθεση (AUC) στο lumacaftor είναι περίπου 2 φορές υψηλότερη σε υγιείς ενήλικες εθελοντές σε σύγκριση με την έκθεση σε ασθενείς με ΚΙ. Η έκθεση στο ivacaftor είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ενηλίκων εθελοντών και ασθενών με ΚΙ. Μετά τη χορήγηση δόσης δύο φορές ημερησίως, οι συγκεντρώσεις των lumacaftor και ivacaftor στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε υγιή άτομα επετεύχθησαν γενικά μετά από περίπου 7 ημέρες θεραπείας, με λόγο συσσώρευσης περίπου 1,9 για το

lumacaftor. Η έκθεση σε σταθερή κατάσταση στο ivacaftor είναι χαμηλότερη από εκείνη της ημέρας 1, λόγω της επίδρασης επαγωγής του lumacaftor στο CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά την από στόματος χορήγηση lumacaftor 400 mg κάθε 12 ώρες/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή σε σταθερή κατάσταση ( $\pm$  SD) για τις  $AUC_{0-12h}$  και  $C_{max}$  ήταν 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  για το lumacaftor, αντίστοιχα, και 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  για το ivacaftor, αντίστοιχα. Μετά την από στόματος χορήγηση ivacaftor μόνο του ως 150 mg κάθε 12 ώρες σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή σε σταθερή κατάσταση ( $\pm$  SD) για τις  $AUC_{0-12h}$  και  $C_{max}$  ήταν 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  και 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , αντίστοιχα.

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του lumacaftor, η έκθεση στο lumacaftor γενικά αυξήθηκε ανάλογα με τη δόση στο εύρος των 50 mg έως 1.000 mg κάθε 24 ώρες. Η έκθεση στο lumacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 2,0 φορές όταν δόθηκε με τροφή που περιείχε λίπος, σε σχέση αυτής σε συνθήκες νηστείας. Η διάμεση τιμή (εύρος)  $t_{max}$  του lumacaftor είναι περίπου 4,0 ώρες (2,0, 9,0) στην κατάσταση σίτισης.

Μετά από χορήγηση πολλαπλών από στόματος δόσεων του ivacaftor σε συνδυασμό με lumacaftor, η έκθεση στο ivacaftor γενικά αυξήθηκε με δόση από 150 mg κάθε 12 ώρες έως 250 mg κάθε 12 ώρες. Η έκθεση στο ivacaftor όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με lumacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές όταν δόθηκε με τροφή που περιείχε λίπος σε υγιείς εθελοντές. Επομένως, ο συνδυασμός lumacaftor/ivacaftor θα πρέπει να χορηγείται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος. Η διάμεση τιμή (εύρος)  $t_{max}$  του ivacaftor είναι περίπου 4,0 ώρες (2,0, 6,0) στη κατάσταση σίτισης.

### Κατανομή

Το lumacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην αλβουμίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση 400 mg κάθε 12 ώρες σε ασθενείς με ΚΙ σε κατάσταση σίτισης, οι τυπικοί φαινόμενοι όγκοι κατανομής για τα κεντρικά και περιφερικά διαμερίσματα [συντελεστής μεταβλητότητας ως ποσοστό επί % (CV)] υπολογίστηκαν ότι είναι 23,5 l (48,7%) και 33,3 l (30,5%), αντίστοιχα.

Το ivacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και την αλβουμίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση του ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες σε συνδυασμό με lumacaftor, οι τυπικοί φαινόμενοι όγκοι κατανομής για τα κεντρικά και περιφερικά διαμερίσματα (CV) υπολογίστηκαν ότι είναι 95,0 l (53,9%) και 201 l (26,6%), αντίστοιχα.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το lumacaftor είναι υπόστρωμα της Πρωτεΐνης Αντίστασης στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP).

### Βιομετασχηματισμός

Το lumacaftor δεν μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο, με το μεγαλύτερο μέρος του lumacaftor να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα κόπρανα. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το lumacaftor μεταβολίζεται κυρίως μέσω οξειδωσης και γλυκουρονιδίωσης.

Το ivacaftor μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο. *In vitro* και *in vivo* δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A. Οι M1 και M6 είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του ivacaftor στον άνθρωπο. Ο M1 έχει περίπου το ένα έκτο της ισχύος του ivacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός. Ο M6 έχει λιγότερο από το ένα πεντηκοστό της ισχύος του ivacaftor και δεν θεωρείται φαρμακολογικά ενεργός.

### Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση του lumacaftor, το μεγαλύτερο μέρος του lumacaftor (51%) απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του lumacaftor στα ούρα ως



αμετάβλητο φάρμακο. Ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 26 ώρες. Η τυπική φαινόμενη κάθαρση, CL/F (CV), του lumacaftor υπολογίστηκε ότι είναι 2,38 l/h (29,4%) για ασθενείς με ΚΙ.

Μετά την από στόματος χορήγηση του ivacaftor μόνο του, το μεγαλύτερο μέρος ivacaftor (87,8%) αποβάλλεται στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο. Σε υγιή άτομα, ο χρόνος ημίσειας ζωής του ivacaftor όταν χορηγείται με lumacaftor είναι περίπου 9 ώρες. Η τυπική CL/F (CV) του ivacaftor όταν χορηγείται σε συνδυασμό με lumacaftor υπολογίστηκε ότι είναι 25,1 l/h (40,5%) για ασθενείς με ΚΙ.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια δυσλειτουργία της ηπατικής λειτουργίας (Τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν υψηλότερες εκθέσεις (AUC<sub>0-12h</sub> κατά περίπου 50% και C<sub>max</sub> κατά περίπου 30%) σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Η επίδραση της ήπιας ηπατικής δυσλειτουργίας (Τάξη Α κατά Child-Pugh, βαθμός 5 έως 6) στη φαρμακοκινητική του lumacaftor χορηγούμενου σε συνδυασμό με ivacaftor δεν έχει μελετηθεί, αλλά η αύξηση στην έκθεση αναμένεται να είναι μικρότερη από 50%.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Τάξη C κατά Child-Pugh, βαθμός 10 έως 15), αλλά η έκθεση αναμένεται να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το lumacaftor μόνο του, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του lumacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 8,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα με 0,18% ως αμετάβλητη μητρική ουσία). Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το ivacaftor μόνο του, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ivacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα). Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού της κάθαρσης έναντι της κάθαρσης κρεατινίνης δεν δείχνει τάση για άτομα με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ηλικιωμένοι*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω δεν έχουν αξιολογηθεί.

#### *Φύλο*

Η επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική του lumacaftor αξιολογήθηκε με χρήση των δεδομένων μιας ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες του lumacaftor χορηγούμενου σε συνδυασμό με ivacaftor. Τα αποτελέσματα δεν δείχνουν καμία κλινικά σημαντική διαφορά στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους για το lumacaftor ή το ivacaftor μεταξύ ανδρών και γυναικών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Οι εκθέσεις είναι παρόμοιες μεταξύ ενηλίκων και παιδιατρικού πληθυσμού με βάση αναλύσεις (ΦΚ) πληθυσμού, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 παρακάτω:

**Πίνακας 10: Μέση (SD) έκθεση σε lumacaftor και ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα**

Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC <sub>ss</sub> του lumacaftor (μg/ml*h)	Μέση (SD) AUC <sub>ss</sub> του ivacaftor (μg/ml*h)
Ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος μικρότερο από 14 kg	Φακελίσκος lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg κάθε 12 ώρες	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών και με βάρος 14 kg ή μεγαλύτερο	Φακελίσκος lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg κάθε 12 ώρες	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Ασθενείς ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg κάθε 12 ώρες	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Lumacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν διεξήχθησαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης φωτοτοξικής δράσης του lumacaftor. Ωστόσο, η αξιολόγηση των διαθέσιμων μη κλινικών και κλινικών δεδομένων υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει φωτοτοξική δράση.

#### Ivacaftor

Επιπτώσεις σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω (> 25, > 45 και > 35 φορές για ποντικούς, επίμυες και σκύλους, αντίστοιχα) από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου στο ivacaftor όταν χορηγείται ως Orkambi, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

#### *Φαρμακολογική ασφάλεια*

Το ivacaftor προκάλεσε εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση ανασταλτική δράση στα ουραία ρεύματα hERG (human ether-à-go-go related gene), με IC<sub>15</sub> της τάξης των 5,5 μM, σε σύγκριση με την C<sub>max</sub> (1,5 μM) για το ivacaftor στη θεραπευτική δόση για τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT επαγόμενη από το ivacaftor σε μια μελέτη τηλεμετρίας σκύλων σε εφάπαξ δόσεις έως και 60 mg/kg ή σε μετρήσεις ΗΚΓ/τος από μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας έως και 1 έτους σε επίπεδο δόσης 60 mg/kg/ημέρα σε σκύλους (C<sub>max</sub> μετά από 365 ημέρες = 36,2 έως 47,6 μM). Το ivacaftor προκάλεσε μια σχετιζόμενη με τη δόση αλλά παροδική αύξηση στις παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης σε σκύλους σε εφάπαξ από στόματος δόσεις έως και 60 mg/kg (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Κύηση και γονιμότητα*

Το ivacaftor δεν ήταν τερατογόνο όταν χορηγήθηκε από στόματος σε εγκύους επίμυες και κονίλους κατά το στάδιο οργανογένεσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε δόσεις περίπου 7 φορές (έκθεση σε ivacaftor και μεταβολίτες) και 46 φορές την έκθεση στο ivacaftor στον άνθρωπο στη θεραπευτική δόση του συνδυασμού lumacaftor/ivacaftor, αντίστοιχα. Σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις σε επίμυες, το ivacaftor προκάλεσε μειώσεις στο εμβρυϊκό σωματικό βάρος, μια αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μεταβολών των αυχενικών πλευρών, των υποπλαστικών πλευρών και των κυματοειδών πλευρών, και ανωμαλιών στέννου, συμπεριλαμβανομένων συγχωνεύσεων. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το ivacaftor επηρέασε αρνητικά τους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες στα 200 mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 11 και 7 φορές, αντίστοιχα, εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του που εξήχθησαν από τις εκθέσεις της ημέρας 90 στα 150 mg/kg/ημέρα στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 6 μηνών και τις εκθέσεις της ημέρας 17 της κυοφορίας στη βασική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αυτό το είδος), όταν χορηγήθηκαν δόσεις σε μητέρες πριν και κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της εγκυμοσύνης. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας αρρένων και θηλέων στα  $\leq 100$  mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 8 και 5 φορές, αντίστοιχα, εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του που εξήχθησαν από τις εκθέσεις της ημέρας 90 στα 100 mg/kg/ημέρα στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 6 μηνών και τις εκθέσεις της ημέρας 17 της κυοφορίας στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αυτό το είδος). Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

#### *Περι- και μεταγεννητική ανάπτυξη*

Το ivacaftor δεν προκάλεσε ανωμαλίες ανάπτυξης στους απογόνους εγκύων επίμυων με από στόματος χορήγηση δόσης από την κύηση έως τον τοκετό και τον απογαλακτισμό στα 100 mg/kg/ημέρα (αποδίδοντας εκθέσεις περίπου 4 φορές εκείνες που ελήφθησαν με τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση του συστατικού ivacaftor του Orkambi, βάσει των αθροιστικών AUC του ivacaftor και των μεταβολιτών του). Δόσεις μεγαλύτερες από 100 mg/kg/ημέρα οδήγησαν σε δείκτες επιβίωσης και θηλασμού που ήταν 92% και 98% των τιμών ελέγχου, αντίστοιχα, καθώς και μειώσεις στο σωματικό βάρος των νεογνών.

#### *Νεορά ζώα*

Ευρήματα καταρρακτών παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που έλαβαν δόση με ivacaftor 0,32 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση με βάση τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του, όταν συγχορηγήθηκε με lumacaftor ως Orkambi. Δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες σε έμβρυα που προέκυψαν από μητέρες επίμυων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά το στάδιο οργανογένεσης της εμβρυϊκής ανάπτυξης, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν σε ορισμένο βαθμό μέσω της πρόσληψης γάλακτος πριν τον απογαλακτισμό, ή σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με το ivacaftor. Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

#### Lumacaftor και ivacaftor

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που αφορούν τη συγχορήγηση lumacaftor και ivacaftor δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο αναφορικά με το ενδεχόμενο προσθετικών ή/και συνεργικών τοξικοτήτων.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική  
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη  
Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική  
Ποβιδόνη (K30)  
Λαουρυλοθειικό νάτριο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Αφού αναμειχθεί, το μείγμα έχει καταδειχθεί ότι παραμένει σταθερό για μία ώρα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα κοκκία Orkambi είναι συσκευασμένα σε φακελίσκο από έλασμα φύλλου αλουμινίου [διαξονικά προσανατολισμένο πολυαιθυλένιο τερεφθαλικό/πολυαιθυλένιο/φύλλο αλουμινίου/πολυαιθυλένιο (BOPET/PE/φύλλο αλουμινίου/PE)].

Συσκευασία 56 (4 καρτέλες με 14 φακελίσκους ανά καρτέλα) φακελίσκων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-

κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων:**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
<b>Μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS)</b> Ο αιτών θα πρέπει να διεξαγάγει μια 5ετή μακροπρόθεσμη μελέτη παρατήρησης με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor σε ασθενείς με κυστική ίνωση, συμπεριλαμβάνοντας επίσης και μικροβιολογικά και κλινικά καταληκτικά σημεία (π.χ. παροξύνσεις) σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Ο Αιτών θα πρέπει να υποβάλλει ετήσιες αναλύσεις από τον Δεκέμβριο του 2017 έως του 2020 και την Τελική Αναφορά Μελέτης (CSR) έως τον Δεκέμβριο του 2021.	Τελική Αναφορά Μελέτης (CSR) Δεκέμβριος 2021
<b>Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES)</b> Με βάση το πρωτόκολλο που έχει συμφωνηθεί, ο Αιτών θα πρέπει να διεξαγάγει μια μακροχρόνια μελέτη αποτελεσματικότητας για να συγκριθεί η εξέλιξη της νόσου μεταξύ παιδιών με ΚΙ ομόζυγων για <i>F508del-CFTR</i> και ηλικίας 2 έως 5 ετών κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Orkambi έναντι της εξέλιξης της νόσου μεταξύ παιδιών με ΚΙ παράλληλης αντίστοιχης κοόρτης που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με Orkambi, μαζί με μια διαχρονική αναδρομική κοόρτη.	Ενδιάμεση ανάλυση: Δεκέμβριος 2022  Τελική Αναφορά: Δεκέμβριος 2025

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 28 δισκίων).

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orkambi 100/125 δισκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/005

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Πρωί

Βράδυ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΜΟΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/003 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orkambi 200/125

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ - ΜΕ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολυσυσκευασία: 112 (4 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/001 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 28 δισκίων)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orkambi 200/125

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΧΩΡΙΣ BLUE BOX**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/001 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 200 mg/125 mg δισκία  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Πρωί

Βράδυ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κοκκία

56 φακελίσκοι

4 μεμονωμένες καρτέλες με 14 φακελίσκους ανά καρτέλα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Σηκώστε εδώ για να ανοίξετε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orkambi 100/125 κοκκία

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΑΡΤΕΛΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κοκκία

14 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**Οδηγίες χρήσης**

- Συνήθης δόση: Πάρτε **έναν φακελίσκο** κοκκίων ORKAMBI **κάθε 12 ώρες**.
- Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο του φακελίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Καταναλώστε το πλήρως. Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πρωί  
Βράδυ

Χρησιμοποιήστε τις δόσεις και των 7 ημερών πριν ξεκινήσετε μια νέα καρτέλα.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.



**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία  
lumacaftor/ivacaftor

Από στόματος χρήση

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 150 mg lumacaftor και 188 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κοκκία

56 φακελίσκοι

4 μεμονωμένες καρτέλες με 14 φακελίσκους ανά καρτέλα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Σηκώστε εδώ για να ανοίξετε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Orkambi 150/188

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΑΡΤΕΛΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο  
lumacaftor/ivacaftor

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος κοκκίων περιέχει 150 mg lumacaftor και 188 mg ivacaftor.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

κοκκία

14 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**Οδηγίες χρήσης**

- Συνήθης δόση: Πάρτε **έναν φακελίσκο** κοκκίων ORKAMBI **κάθε 12 ώρες**.
- Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο του φακελίσκου με 5 ml μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού που βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Καταναλώστε το πλήρως. Χρησιμοποιήστε εντός μίας ώρας μετά την ανάμειξη, λίγο πριν ή αμέσως μετά από γεύμα ή σνακ που περιέχει λίπος.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση

Πρωί  
Βράδυ

Χρησιμοποιήστε τις δόσεις και των 7 ημερών πριν ξεκινήσετε μια νέα καρτέλα.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1059/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία  
lumacaftor/ivacaftor

Από στόματος χρήση

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
lumacaftor/ivacaftor

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Orkambi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orkambi
3. Πώς να πάρετε το Orkambi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orkambi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Orkambi και ποια είναι η χρήση του

Το Orkambi περιέχει δύο δραστικές ουσίες, το lumacaftor και το ivacaftor. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, οι οποίοι έχουν μια συγκεκριμένη μεταβολή (που ονομάζεται μετάλλαξη *F508del*) που επηρεάζει το γονίδιο για μια πρωτεΐνη που ονομάζεται ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ροής της βλέννας στους πνεύμονες. Τα άτομα με τη μετάλλαξη θα παράγουν μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη CFTR. Τα κύτταρα περιέχουν δύο αντίγραφα του γονιδίου *CFTR*. Το Orkambi χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους και τα δύο αντίγραφα επηρεάζονται από τη μετάλλαξη *F508del* (ομοζυγώτες).

Το lumacaftor και το ivacaftor συνεργάζονται για τη βελτίωση της λειτουργίας της μη φυσιολογικής πρωτεΐνης CFTR. Το lumacaftor αυξάνει τη διαθέσιμη ποσότητα της CFTR και το ivacaftor βοηθά τη μη φυσιολογική πρωτεΐνη να λειτουργήσει πιο φυσιολογικά.

Το Orkambi ενδέχεται να βοηθήσει την αναπνοή σας βελτιώνοντας τη λειτουργία των πνευμόνων σας. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε ότι είναι πιο εύκολο να πάρετε βάρος.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orkambi

#### Μην πάρετε το Orkambi

- σε περίπτωση αλλεργίας στο lumacaftor, το ivacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Orkambi.

Το Orkambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς εκτός εκείνων που έχουν δύο αντίγραφα της μετάλλαξης *F508del* στο γονίδιο *CFTR* τους.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Orkambi εάν έχετε ενημερωθεί ότι πάσχετε από **ηπατική ή νεφρική** νόσο διότι ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να προσαρμόσει τη δόση του Orkambi.

Μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις του ήπατος έχουν παρατηρηθεί συχνά σε ορισμένους ανθρώπους που παίρνουν το Orkambi. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, που μπορεί να αποτελούν ένδειξη ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνο ή ενόχληση στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) χώρα
- Κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας
- Απώλεια όρεξης
- Ναυτία ή εμετό
- Σκούρα ούρα
- Σύγχυση

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν πάρετε και ενώ παίρνετε το Orkambi, ιδιαίτέρως κατά το πρώτο έτος.

Αναπνευστικά συμβάντα όπως **δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος ή στένωση των αεραγωγών** παρατηρήθηκαν σε ασθενείς κατά την έναρξη του Orkambi, ειδικά σε ασθενείς που έχουν κακή λειτουργία των πνευμόνων. Εάν έχετε κακή λειτουργία των πνευμόνων, ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει να σας παρακολουθεί πιο στενά όταν ξεκινήσετε το Orkambi.

Παρατηρήθηκε μια **αύξηση στην αρτηριακή πίεση** σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Orkambi. Ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orkambi.

Έχει παρατηρηθεί **ανωμαλία του φακού του ματιού** (καταρράκτης), χωρίς καμία επίδραση στην όραση, σε ορισμένα παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν θεραπεία με Orkambi και ivacaftor μόνο του (ένα από τα συστατικά του Orkambi). Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orkambi.

Το Orkambi δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου**.

## Παιδιά κάτω των 6 ετών

Τα δισκία Orkambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου (κοκκία σε φακελίσκο) είναι πιο κατάλληλες για παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## Άλλα φάρμακα και Orkambi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτέρως ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αντιβιοτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων) για παράδειγμα: τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, ερυθρομυκίνη

- Αντιεπιληπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κρίσεων [επιληπτικών σπασμών]) για παράδειγμα:  
φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
- Βενζοδιαζεπίνες (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους ή της έλλειψης ύπνου [αϋπνίας], της διέγερσης κ.λπ.) για παράδειγμα:  
μιδαζολάμη, τριαζολάμη
- Αντιμυκητιασικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων) για παράδειγμα:  
φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- Ανοσοκατασταλτικά (που χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου) για παράδειγμα:  
κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους
- Φυτικά φάρμακα, για παράδειγμα:  
St John's wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο)
- Αντιαλλεργικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργιών ή/και του άσθματος) για παράδειγμα:  
μοντελουκάστη, φεξοφαιναδίνη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης) για παράδειγμα:  
σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σετραλίνη, βουπροπιόνη
- Αντιφλεγμονώδη φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονής) για παράδειγμα:  
ιβουπροφαίνη
- Φάρμακα ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων (που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των οξέων στο στομάχι) για παράδειγμα:  
ρανιτιδίνη
- Καρδιακές γλυκοσίδες (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και ενός ανώμαλου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται κολλική μαρμαρυγή) για παράδειγμα:  
διγοξίνη
- Αντιπηκτικά (που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του σχηματισμού ή της διόγκωσης θρόμβων στο αίμα και τα αιμοφόρα αγγεία) για παράδειγμα:  
βαρφαρίνη, δαμπιγκατράνη
- Αντισυλληπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης):  
από στόματος, ενέσιμα και εμφυτεύσιμα αντισυλληπτικά, καθώς και αντισυλληπτικά στη μορφή δερματικών εμπλάστρων, που μπορεί να περιλαμβάνουν αιθινυλοιστραδιόλη, νορεθινδρόνη και άλλα προγεσταγόνα. Αυτές δεν θα πρέπει να θεωρούνται αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης όταν χορηγούνται με το Orkambi
- Κορτικοστεροειδή φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής):  
μεθυλοπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη
- Φάρμακα αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου και των ελκών):  
ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη

- Υπογλυκαιμικά από στόματος (που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2): ριπαγλινίδη

Έχουν υπάρξει αναφορές για προληπτικές εξετάσεις ούρων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την τετραϋδροκανναβινόλη (THC – ένα δραστικό συστατικό της κάνναβης) σε ασθενείς που λαμβάνουν Orkambi. Ο γιατρός σας μπορεί να ζητήσει τη διεξαγωγή και άλλης εξέτασης για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μπορεί να είναι προτιμότερο να αποφύγετε τη χρήση του Orkambi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν είναι δυνατόν, και ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το παιδί σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το lumacaftor ή το ivacaftor απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Εάν σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε το Orkambi. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν θα σας συστήσει τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της θεραπείας σας με τον συνδυασμό lumacaftor/ivacaftor. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για εσάς.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που λαμβάνουν ivacaftor, ένα συστατικό του Orkambi, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε ζάλη, δεν θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα έως ότου εξαφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Εάν ένα παιδί παρουσιάζει ζάλη ενώ παίρνει το Orkambi, συνιστάται να μην κάνει ποδήλατο ή οτιδήποτε άλλο το οποίο χρειάζεται την πλήρη προσοχή του, μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματά του.

### **Το Orkambi περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Orkambi**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **Συνιστώμενη δόση**

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω είναι δύο δισκία το πρωί και δύο δισκία το βράδυ (με διαφορά 12 ωρών). Αυτό ισοδυναμεί με συνολικά τέσσερα δισκία την ημέρα, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται με τροφή που περιέχει λίπος.

Διατίθενται διαφορετικές περιεκτικότητες του δισκίου Orkambi για διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Ελέγξτε ότι σας έχει δοθεί το σωστό δισκίο (παρακάτω).

<b>Ηλικία</b>	<b>Δισκία</b>	<b>Δόση</b>
<b>6 έως 11 ετών</b>	Orkambi 100 mg/125 mg	2 δισκία το πρωί 2 δισκία το βράδυ
<b>12 ετών και άνω</b>	Orkambi 200 mg/125 mg	2 δισκία το πρωί 2 δισκία το βράδυ

Μπορείτε να ξεκινήσετε να παίρνετε Orkambi οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

**Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τη λειτουργία του ήπατος**, ο γιατρός σας μπορεί να χρειάζεται να μειώσει τη δόση του Orkambi, καθώς το ήπαρ σας δεν θα αποβάλλει το Orkambi τόσο γρήγορα όσο σε άτομα που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

- **Μέτρια ηπατικά προβλήματα:** η δόση μπορεί να μειωθεί σε δύο δισκία το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ.
- **Σοβαρά ηπατικά προβλήματα:** η δόση μπορεί να μειωθεί σε ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Το Orkambi προορίζεται για από στόματος χρήση. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Μη μασάτε, μη σπάτε και μη διαλύετε τα δισκία.

**Η λήψη του Orkambi με τροφή που περιέχει λίπος** είναι σημαντική για να έχετε τα σωστά επίπεδα φαρμάκου στον οργανισμό σας. Ένα κανονικό ή πρόχειρο γεύμα (σνακ) που περιέχει λίπος θα πρέπει να καταναλώνεται λίγο πριν ή λίγο μετά τη λήψη του Orkambi. Τα κανονικά και πρόχειρα γεύματα που συνιστώνται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ΚΙ ή τα γεύματα που συνιστώνται στις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής περιέχουν επαρκείς ποσότητες λίπους. Παραδείγματα κανονικών ή πρόχειρων γευμάτων που περιέχουν λίπος είναι εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Παραδείγματα άλλων τροφών που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος
- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Θρεπτικές μπάρες ή ροφήματα

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Orkambi από την κανονική**

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για συμβουλή. Εάν είναι δυνατόν, έχετε μαζί σας το φάρμακο και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orkambi**

Πάρτε τη δόση που ξεχάσατε με τροφή που περιέχει λίπος εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που κανονικά θα παίρνατε τη δόση που παραλείψατε. Διαφορετικά, περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας όπως κανονικά θα κάνατε. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Orkambi**

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ακόμα και αν αισθάνεστε καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Orkambi και το ivacaftor μόνο του (μία από τις δραστικές ουσίες του Orkambi) παρατίθενται παρακάτω και μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση του Orkambi.

Στις **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** για το Orkambi περιλαμβάνονται αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, ηπατική βλάβη και επιδείνωση προϋπάρχουσας σοβαρής ηπατικής νόσου. Η επιδείνωση της λειτουργίας του ήπατος μπορεί να είναι θανατηφόρος. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- Πόνο ή δυσφορία στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) περιοχή
- Κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετό
- Σύγχυση
- Σκούρα ούρα

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Βήχας με φλέματα
- Ρινική συμφόρηση
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Πονοκέφαλος
- Πόνος στην κοιλιά (στομαχόπονος)
- Διάρροια
- Αύξηση στα φλέματα
- Ναυτία
- Κοινό κρυολόγημα\*
- Ζάλη\*
- Αλλαγές στον τύπο βακτηρίων στις βλέννες\*

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Σφίξιμο στο στήθος
- Στένωση των αεραγωγών
- Συμφορηση κόλπων του προσώπου\*
- Μπουκωμένη μύτη ή συνάχι
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Πονόλαιμος
- Ερυθρότητα λαιμού\*
- Εξάνθημα
- Αποβολή αερίων
- Εμετός
- Αύξηση ενός ενζύμου στο αίμα σας (κρεατινική φωσφοκινάση αίματος)
- Υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, που φαίνονται με εξέταση αίματος
- Ακανόνιστη περίοδος (έμμηνο ρύση) ή πόνος με την έμμηνο ρύση
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά\*
- Κουδούνισμα στα αυτιά\*
- Ερυθρότητα στο εσωτερικό του αυτιού\*
- Διαταραχή του εσωτερικού αυτιού (αίσθημα ζάλης ή περιστροφής)\*
- Μάζα μαστών\*

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Μη φυσιολογική περίοδος, συμπεριλαμβανομένης απουσίας ή σπάνιας έμμηνο ρύσης, ή συχνότερης ή εντονότερης εμμηνορρυσίας
- Αύξηση στην αρτηριακή πίεση
- Συμφορηση αυτιού\*
- Φλεγμονή μαστών\*
- Διόγκωση μαστών στους άνδρες\*
- Μεταβολές ή πόνος θηλών\*

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη λήψη μόνο του ivacaftor.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και εφήβους. Ωστόσο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε μικρότερα παιδιά παρά σε ενήλικες.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Orkambi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί/την κυψέλη μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Orkambi**

Οι δραστικές ουσίες είναι το lumacaftor και το ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, ποβιδόνη (K30), λαουρυλοθειικό νάτριο και στεατικό μαγνήσιο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Orkambi περιέχει νάτριο»).
- Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης, καρμίνιο (E120), λάκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133) και λάκα αργιλίου ινδικοκαρμινίου (E132).
- Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, οξείδιο σιδήρου μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη και υδροξείδιο του αμμωνίου.

## **Εμφάνιση του Orkambi και περιεχόμενα της συσκευασίας**

### Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα Orkambi 100 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι ροζ χρώματος δισκία με ωοειδές σχήμα (διαστάσεις 14 × 7,6 × 4,9 mm), με εκτυπωμένη την ένδειξη «1V125» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Το Orkambi 100 mg/125 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

### Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Τα Orkambi 200 mg/125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) είναι ροζ χρώματος δισκία με ωοειδές σχήμα (διαστάσεις 14 × 8,4 × 6,8 mm), με εκτυπωμένη την ένδειξη «2V125» με μαύρο μελάνι στη μία πλευρά.

Το Orkambi 200 mg/125 mg διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 συσκευασίες των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Ιρλανδία

Τηλ: +353 (0) 1 761 7299

### **Παρασκευαστής**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Ιρλανδία

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Ηνωμένο Βασίλειο

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο**

**Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο**

lumacaftor/ivacaftor

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζει το παιδί σας. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Orkambi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Orkambi
3. Πώς να λαμβάνεται το Orkambi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orkambi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Orkambi και ποια είναι η χρήση του**

Το Orkambi περιέχει δύο δραστικές ουσίες, το lumacaftor και το ivacaftor. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, τα οποία έχουν μια συγκεκριμένη μεταβολή (που ονομάζεται μετάλλαξη *F508del*) που επηρεάζει το γονίδιο για μια πρωτεΐνη που ονομάζεται ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ροής της βλέννας στους πνεύμονες. Τα άτομα με τη μετάλλαξη θα παράγουν μια μη φυσιολογική πρωτεΐνη CFTR. Τα κύτταρα περιέχουν δύο αντίγραφα του γονιδίου *CFTR*. Το Orkambi χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους και τα δύο αντίγραφα επηρεάζονται από τη μετάλλαξη *F508del* (ομοζυγώτες).

Το lumacaftor και το ivacaftor συνεργάζονται για τη βελτίωση της λειτουργίας της μη φυσιολογικής πρωτεΐνης CFTR. Το lumacaftor αυξάνει τη διαθέσιμη ποσότητα της CFTR και το ivacaftor βοηθά τη μη φυσιολογική πρωτεΐνη να λειτουργήσει πιο φυσιολογικά.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν το παιδί σας πάρει το Orkambi**

**Μη χρησιμοποιήσετε το Orkambi στο παιδί σας**

- σε περίπτωση αλλεργίας του παιδιού σας στο lumacaftor, το ivacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας πριν το παιδί σας πάρει το Orkambi.

Το Orkambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς εκτός εκείνων που έχουν δύο αντίγραφα της μετάλλαξης *F508del* στο γονίδιο *CFTR* τους.

Απευθυνθείτε στον γιατρό του παιδιού σας πριν το παιδί σας πάρει το Orkambi εάν έχετε ενημερωθεί ότι το παιδί σας πάσχει από **ηπατική ή νεφρική** νόσο διότι ο γιατρός μπορεί να χρειάζεται να προσαρμόσει τη δόση του Orkambi.

Μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις του ήπατος έχουν παρατηρηθεί συχνά σε ορισμένους ανθρώπους που παίρνουν το Orkambi. Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως εάν το παιδί σας εμφανίσει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, που μπορεί να αποτελούν ένδειξη ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνο ή ενόχληση στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) χώρα
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια όρεξης
- Ναυτία ή εμετό
- Σκούρα ούρα
- Σύγχυση

Ο γιατρός του παιδιού σας θα πρέπει να του κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατος του παιδιού σας πριν αυτό πάρει και ενώ παίρνει το Orkambi, ιδιαίτερος κατά το πρώτο έτος.

Αναπνευστικά συμβάντα όπως **δυσκολία στην αναπνοή ή σφίξιμο στο στήθος ή στένωση των αεραγωγών** παρατηρήθηκαν σε ασθενείς κατά την έναρξη του Orkambi, ειδικά σε ασθενείς που έχουν κακή λειτουργία των πνευμόνων. Εάν το παιδί σας έχει κακή λειτουργία των πνευμόνων, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να αρχίσει να παρακολουθεί πιο στενά το παιδί σας όταν αυτό ξεκινήσει το Orkambi.

Παρατηρήθηκε μια **αύξηση στην αρτηριακή πίεση** σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Orkambi. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να παρακολουθεί την αρτηριακή πίεση του παιδιού σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orkambi.

Έχει παρατηρηθεί **ανωμαλία του φακού του ματιού** (καταρράκτης), χωρίς καμία επίδραση στην όραση, σε ορισμένα παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν θεραπεία με Orkambi και ivacaftor μόνο του (ένα από τα συστατικά του Orkambi). Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να του κάνει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orkambi.

Το Orkambi δεν συνιστάται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε **μεταμόσχευση οργάνου**.

### **Παιδιά κάτω των 2 ετών**

Δεν είναι γνωστό εάν το Orkambi είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών. Συνεπώς, το Orkambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Orkambi**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερος ενημερώστε τον γιατρό σας εάν το παιδί σας παίρνει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Αντιβιοτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων) για παράδειγμα: τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, ριφαπεντίνη, ερυθρομυκίνη

- Αντιεπιληπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κρίσεων [επιληπτικών σπασμών]) για παράδειγμα:  
φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη
- Βενζοδιαζεπίνες (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άγχους ή της έλλειψης ύπνου [αϋπνίας], της διέγερσης κ.λπ.) για παράδειγμα:  
μιδαζολάμη, τριαζολάμη
- Αντιμυκητιασικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων) για παράδειγμα:  
φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- Ανοσοκατασταλτικά (που χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου) για παράδειγμα:  
κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, σιρόλιμους, τακρόλιμους
- Φυτικά φάρμακα, για παράδειγμα:  
St John's wort (υπερικό ή βαλσαμόχορτο)
- Αντιαλλεργικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των αλλεργιών ή/και του άσθματος) για παράδειγμα:  
μοντελουκάστη, φεξοφαιναδίνη
- Αντικαταθλιπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης) για παράδειγμα:  
σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σετραλίνη, βουπροπιόνη
- Αντιφλεγμονώδη φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονής) για παράδειγμα:  
ιβουπροφαίνη
- Φάρμακα ανταγωνιστές των H<sub>2</sub> υποδοχέων (που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των οξέων στο στομάχι) για παράδειγμα:  
ρανιτιδίνη
- Καρδιακές γλυκοσίδες (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και ενός ανώμαλου καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται κολλική μαρμαρυγή) για παράδειγμα:  
διγοξίνη
- Αντιπηκτικά (που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του σχηματισμού ή της διόγκωσης θρόμβων στο αίμα και τα αιμοφόρα αγγεία) για παράδειγμα:  
βαρφαρίνη, δαμπιγκατράνη
- Αντισυλληπτικά φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της εγκυμοσύνης):  
από στόματος, ενέσιμα και εμφυτεύσιμα αντισυλληπτικά, καθώς και αντισυλληπτικά στη μορφή δερματικών εμπλάστρων, που μπορεί να περιλαμβάνουν αιθινυλοιστραδιόλη, νορεθινδρόνη και άλλα προγεσταγόνα. Αυτές δεν θα πρέπει να θεωρούνται αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης όταν χορηγούνται με το Orkambi
- Κορτικοστεροειδή φάρμακα (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής):  
μεθυλοπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη
- Φάρμακα αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου και των ελκών):  
ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη

- Υπογλυκαιμικά από στόματος (που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2): ριπαγλινίδη

Έχουν υπάρξει αναφορές για προληπτικές εξετάσεις ούρων με ψευδώς θετικά αποτελέσματα για την τετραϋδροκανναβινόλη (THC – ένα δραστικό συστατικό της κάνναβης) σε ασθενείς που λαμβάνουν Orkambi. Ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να ζητήσει τη διεξαγωγή και άλλης εξέτασης για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που λαμβάνουν ivacaftor, ένα συστατικό του Orkambi, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

**Εάν ένα παιδί παρουσιάσει ζάλη ενώ παίρνει το Orkambi**, συνιστάται να μην κάνει ποδήλατο ή οτιδήποτε άλλο το οποίο χρειάζεται την πλήρη προσοχή του, μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματά του.

#### **Το Orkambi περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

### **3. Πώς να λαμβάνεται το Orkambi**

Πάντοτε να δίνετε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού του παιδιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό του παιδιού σας.

Ο γιατρός του παιδιού σας θα καθορίσει τη σωστή δόση για το παιδί σας. Το παιδί σας πρέπει να συνεχίσει να χρησιμοποιεί όλα τα άλλα φάρμακα, εκτός εάν ο γιατρός του παιδιού σας σας ενημερώσει ότι πρέπει να σταματήσει η χρήση του οποιουδήποτε φαρμάκου.

#### **Συνιστώμενη δόση**

Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα. Το Orkambi πρέπει να λαμβάνεται το πρωί και το βράδυ (με διαφορά 12 ωρών) με τροφή που περιέχει λίπος.

Διατίθενται διαφορετικές περιεκτικότητες του Orkambi σύμφωνα με την ηλικία και το βάρος του παιδιού. Ελέγξτε ότι έχει δοθεί η σωστή δόση στο παιδί σας (παρακάτω).

<b>Ηλικία, βάρος</b>	<b>Προϊόν</b>	<b>Δόση</b>
<b>2 έως 5 ετών και με βάρος μικρότερο από 14 κιλά</b>	Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο	Ένας φακελίσκος το πρωί Ένας φακελίσκος το βράδυ
<b>2 έως 5 ετών και με βάρος 14 κιλών ή μεγαλύτερο</b>	Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο	Ένας φακελίσκος το πρωί Ένας φακελίσκος το βράδυ

**Εάν το παιδί σας έχει μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τη λειτουργία του ήπατος**, ο γιατρός του παιδιού σας μπορεί να χρειάζεται να μειώσει τη δόση του Orkambi, καθώς το ήπαρ του παιδιού σας δεν θα αποβάλλει το Orkambi τόσο γρήγορα όσο σε παιδιά που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

- **Μέτρια ηπατικά προβλήματα:** η δόση μπορεί να είναι μειωμένη κάθε δεύτερη ημέρα: δύο φακελίσκοι τη μία ημέρα (πρωί και βράδυ), ένας φακελίσκος την επόμενη (μόνο πρωί).
- **Σοβαρά ηπατικά προβλήματα:** η δόση μπορεί να μειωθεί σε ένα φακελίσκο την ημέρα ή λιγότερο συχνά.

## **Τρόπος χορήγησης**

Το Orkambi προορίζεται για από στόματος χρήση.

Κάθε φακελίσκος προορίζεται για μία και μόνο χρήση.

Μπορείτε να αρχίσετε να δίνετε το Orkambi στο παιδί σας οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

Πώς να δώσετε τα κοκκία Orkambi στο παιδί σας:

- Κρατήστε τον φακελίσκο των κοκκίων με τη διάστικτη γραμμή προς τα πάνω.
- Ανακινήστε ελαφρά τον φακελίσκο για την καθίζηση του περιεχομένου.
- Ανοίξτε τον φακελίσκο με σκίσιμο ή κόψιμο σε όλο το μήκος της διάστικτης γραμμής.
- Αναμείξτε όλο το περιεχόμενο ενός φακελίσκου με μια κουταλιά του γλυκού (5 ml) μαλακής τροφής κατάλληλης για την ηλικία ή υγρού. Η τροφή ή το υγρό θα πρέπει να βρίσκεται σε θερμοκρασία δωματίου ή χαμηλότερη. Μερικά παραδείγματα μαλακών τροφών κατάλληλων για την ηλικία ή υγρών περιλαμβάνουν τους πολτούς φρούτων, το γιαούρτι με διάφορες γεύσεις και το γάλα ή το χυμό.
- Όταν αναμειχθεί, δώστε το προϊόν στο παιδί σας αμέσως. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, δώστε το εντός της επόμενης ώρας μετά την ανάμειξη. Διασφαλίστε ότι το μείγμα καταναλώνεται πλήρως και αμέσως.
- Θα πρέπει να δίνετε τροφή που περιέχει λίπος στο παιδί σας λίγο πριν ή αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης (μερικά παραδείγματα παρατίθενται παρακάτω).

**Η λήψη του Orkambi με τροφή που περιέχει λίπος** είναι σημαντική για να υπάρχουν τα σωστά επίπεδα φαρμάκου στον οργανισμό. Τα κανονικά και πρόχειρα γεύματα που συνιστώνται στις κατευθυντήριες οδηγίες της ΚΙ ή τα γεύματα που συνιστώνται στις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής περιέχουν επαρκείς ποσότητες λίπους. Παραδείγματα κανονικών ή πρόχειρων γευμάτων που περιέχουν λίπος είναι εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή έλαια ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Παραδείγματα άλλων τροφών που περιέχουν λίπος είναι:

- Τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος
- Κρέατα, λιπαρά ψάρια
- Αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- Θρεπτικές μπάρες ή ροφήματα

### **Εάν το παιδί σας πάρει μεγαλύτερη δόση Orkambi από την κανονική**

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας για συμβουλή. Εάν είναι δυνατόν, έχετε μαζί σας το φάρμακο του παιδιού σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Το παιδί σας μπορεί να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

### **Εάν ξεχάσετε να δώσετε στο παιδί σας το Orkambi**

Δώστε τη δόση που ξεχάσατε με τροφή που περιέχει λίπος εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που το παιδί σας κανονικά θα έπαιρνε τη δόση που παρέλειψε. Διαφορετικά, περιμένετε έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση του παιδιού σας όπως κανονικά θα κάνατε. Μη δώσετε στο παιδί σας διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να δίνετε στο παιδί σας το Orkambi**

Δώστε το Orkambi στο παιδί σας για όσο καιρό συνιστά ο γιατρός του παιδιού σας. Μη σταματήσετε, παρά μόνο αν σας το ζητήσει ο γιατρός του παιδιού σας. Θα πρέπει να συνεχίσετε να δίνετε το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ακόμα και αν το παιδί σας αισθάνεται καλά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Orkambi και το ivacaftor μόνο του (μία από τις δραστικές ουσίες του Orkambi) παρατίθενται παρακάτω και μπορεί να εμφανιστούν με τη χρήση του Orkambi.

Στις **σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες** για το Orkambi περιλαμβάνονται αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα, ηπατική βλάβη και επιδείνωση προϋπάρχουσας σοβαρής ηπατικής νόσου. Η επιδείνωση της λειτουργίας του ήπατος μπορεί να είναι θανατηφόρος. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

**Ενημερώστε τον γιατρό του παιδιού σας αμέσως** εάν το παιδί σας έχει οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- Πόνο ή δυσφορία στην άνω δεξιά στομαχική (κοιλιακή) περιοχή
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετό
- Σύγχυση
- Σκούρα ούρα

#### Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Βήχας με φλέματα
- Ρινική συμφόρηση
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Πονοκέφαλος
- Πόνος στην κοιλιά (στομαχόπονος)
- Διάρροια
- Αύξηση στα φλέματα
- Ναυτία
- Κοινό κρυολόγημα\*
- Ζάλη\*
- Αλλαγές στον τύπο βακτηρίων στις βλέννες\*

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Σφίξιμο στο στήθος
- Στένωση των αεραγωγών
- Συμφόρηση κόλπων του προσώπου\*
- Μπουκωμένη μύτη ή συνάχι
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Πονόλαιμος
- Ερυθρότητα λαιμού\*
- Εξάνθημα
- Αποβολή αερίων
- Εμετός
- Αύξηση ενός ενζύμου στο αίμα (κρεατινική φωσφοκινάση αίματος)
- Υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, που φαίνονται με εξέταση αίματος
- Ακανόνιστη περίοδος (έμμηνος ρύση) ή πόνος με την έμμηνο ρύση
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά\*
- Κουδούνισμα στα αυτιά\*
- Ερυθρότητα στο εσωτερικό του αυτιού\*
- Διαταραχή του εσωτερικού αυτιού (αίσθημα ζάλης ή περιστροφής)\*
- Μάζα μαστών\*

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Μη φυσιολογική περίοδος, συμπεριλαμβανομένης απουσίας ή σπάνιας έμμηνου ρύσης, ή συχνότερης ή εντονότερης εμμηνορρυσίας
- Αύξηση στην αρτηριακή πίεση
- Συμφόρηση αυτιού\*
- Φλεγμονή μαστών\*
- Διόγκωση μαστών στους άνδρες\*
- Μεταβολές ή πόνος θηλών\*

\*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με τη λήψη μόνο του ivacaftor.

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε παιδιά είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και εφήβους. Ωστόσο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα έχουν παρατηρηθεί συχνότερα σε μικρότερα παιδιά παρά σε ενήλικες.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό του παιδιού σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Orkambi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί/στον φακελίσκο μετά τη λέξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό του παιδιού σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που το παιδί σας δεν χρησιμοποιεί πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Orkambi**

Οι δραστικές ουσίες είναι το lumacaftor και το ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο:

Κάθε φακελίσκος περιέχει 100 mg lumacaftor και 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο:

Κάθε φακελίσκος περιέχει 150 mg lumacaftor και 188 mg ivacaftor.

Τα άλλα συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, υπομελλόζη οξική ηλεκτρική, ποβιδόνη (K30) και λαουρυλοθειικό νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Orkambi περιέχει νάτριο»).

### **Εμφάνιση του Orkambi και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα Orkambi 100 mg/125 mg κοκκία σε φακελίσκο είναι λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Τα Otkambi 150 mg/188 mg κοκκία σε φακελίσκο είναι λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

Τα κοκκία διατίθενται σε φακελίσκους.

- Συσκευασία 56 φακελίσκων (περιέχει 4 μεμονωμένες καρτέλες με 14 φακελίσκους ανά καρτέλα)

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Ηνωμένο Βασίλειο

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.



## **Παράρτημα IV**

**Λόγοι για μια πρόσθετη ανανέωση**

## Λόγοι για μια πρόσθετη ανανέωση

Με βάση τα δεδομένα που έχουν γίνει διαθέσιμα μετά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Orkambi παραμένει θετική, όμως θεωρεί ότι το προφίλ ασφάλειάς του θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τους εξής λόγους:

- Είναι σε εξέλιξη για το Orkambi μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS), η οποία αποσκοπεί στο να αξιολογήσει τη μακροχρόνια ασφάλεια της αγωγής με lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) σε ασθενείς με κυστική ίνωση (ΚΙ). Δεδομένου ότι αυτή η μελέτη έχει κατηγοριοποιηθεί ως κατηγορίας 1 και τα αποτελέσματα θεωρούνται σημαντικά για τη σχέση οφέλους-κινδύνου, κρίνεται σκόπιμη μια δεύτερη ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας.
- Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα έκθεσης και δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά για τις πρόσφατες εγκρίσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6-12 ετών και 2-5 ετών).
- Υπάρχει μια προγραμματισμένη μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES) για τη σύγκριση της εξέλιξης της νόσου μεταξύ παιδιών με ΚΙ ομόζυγων για F508del-CFTR και ηλικίας 2 έως 5 ετών κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Orkambi έναντι της εξέλιξης της νόσου μεταξύ παιδιών με ΚΙ παράλληλης αντίστοιχης κούρτης που δεν έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με Orkambi, μαζί με μια διαχρονική αναδρομική κούρτη. Αυτή η μελέτη αναμένεται να παράσχει επαλήθευση του αντίκτυπου της θεραπείας με Orkambi στις κλινικές εκβάσεις (συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας ασφάλειας) και στην εξέλιξη της νόσου, και να επιβεβαιώσει τις τρέχουσες υποθέσεις ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Επομένως, με βάση το περιορισμένο προφίλ ασφάλειας του Orkambi, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει μία πρόσθετη αίτηση ανανέωσης σε χρονικό διάστημα 5 ετών.