

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film
Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa di forma ovale (dimensioni $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm) con "1V125" stampato in inchiostro nero su un lato.

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa di forma ovale (dimensioni $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm) con "2V125" stampato in inchiostro nero su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orkambi compresse è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Orkambi deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza della mutazione *F508del* deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, in entrambi gli alleli del gene *CFTR*.

Posologia

Per le raccomandazioni posologiche standard, vedere Tabella 1.

Tabella 1: Dose raccomandata di Orkambi in pazienti di età pari o superiore a 6 anni

Età	Dose di Orkambi	Dose giornaliera totale
da 6 a 11 anni	Due compresse di lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg ogni 12 ore	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 anni e oltre	Due compresse di lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg ogni 12 ore	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

I pazienti possono iniziare ad assumere Orkambi in qualsiasi giorno della settimana. Orkambi deve essere assunto con alimenti contenenti grassi. Un pasto o uno spuntino contenente grassi deve essere consumato subito prima o subito dopo la somministrazione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse meno di 6 ore dall'ora della dose dimenticata, la dose prevista di Orkambi deve essere assunta con alimenti contenenti grassi. Se sono trascorse più di 6 ore, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista. Non si deve prendere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori del CYP3A nei pazienti che stanno assumendo Orkambi. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con Orkambi in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose deve essere ridotta a una compressa al giorno (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni) per la prima settimana di trattamento, per tenere conto dell'effetto di induzione allo *steady-state* di lumacaftor. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata.

Se la somministrazione di Orkambi viene interrotta per più di una settimana e poi ripresa in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose di Orkambi deve essere ridotta a una compressa al giorno (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni) per la prima settimana di ripresa del trattamento. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Orkambi nei pazienti di 65 anni di età e oltre non sono state valutate.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela nell'uso di Orkambi in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Per i pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B), si raccomanda una riduzione della dose.

Non c'è esperienza sull'uso di Orkambi in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto, dopo avere valutato i rischi e i benefici del trattamento, Orkambi deve essere usato con cautela a una dose ridotta (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Per gli aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica, vedere Tabella 2.

Tabella 2: Aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con compromissione epatica

Compromissione epatica	Aggiustamento della dose	Dose giornaliera totale
Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A)	Nessun aggiustamento della dose	<u>Per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni</u> 400 mg di lumacaftor + 500 mg di ivacaftor <u>Per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni</u> 800 mg di lumacaftor + 500 mg di ivacaftor
Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B)	<u>Per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni</u> 2 compresse da 100 mg/125 mg alla mattina + 1 compressa da 100 mg/125 mg alla sera (12 ore dopo) <u>Per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni</u> 2 compresse da 200 mg/125 mg alla mattina + 1 compressa da 200 mg/125 mg alla sera (12 ore dopo)	<u>Per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni</u> 300 mg di lumacaftor + 375 mg di ivacaftor <u>Per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni</u> 600 mg di lumacaftor + 375 mg di ivacaftor
Compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C)	<u>Per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni</u> 1 compressa da 100 mg/125 mg alla mattina + 1 compressa da 100 mg/125 mg alla sera (12 ore dopo) oppure una dose giornaliera ridotta <u>Per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni</u> 1 compressa da 200 mg/125 mg alla mattina + 1 compressa da 200 mg/125 mg alla sera (12 ore dopo) oppure una dose giornaliera ridotta	<u>Per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni</u> 200 mg di lumacaftor + 250 mg di ivacaftor oppure una dose giornaliera ridotta <u>Per i pazienti di età pari o superiore a 12 anni</u> 400 mg di lumacaftor + 250 mg di ivacaftor oppure una dose giornaliera ridotta

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Orkambi nei bambini al di sotto di 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere. Non devono cioè masticare, rompere o dissolvere le compresse.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con FC eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor non è efficace nei pazienti affetti da FC che hanno la mutazione *F508del* su un allele, più un secondo allele con una mutazione che prevedibilmente determina una mancanza di produzione di CFTR o che non risponde a ivacaftor *in vitro* (vedere paragrafo 5.1)

Pazienti con FC che hanno una mutazione di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC che hanno una mutazione di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR* in un allele, con o senza la mutazione *F508del* sull'altro allele. Poiché l'esposizione a ivacaftor viene ridotta in misura molto significativa quando è somministrato in associazione a lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor non deve essere usato in questi pazienti.

Eventi respiratori

Eventi respiratori (ad es. fastidio al torace, dispnea e respirazione anomala) sono stati più comuni durante l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Eventi respiratori gravi sono stati osservati con maggiore frequenza in pazienti con percentuale del FEV₁ predetto (ppFEV₁) < 40 e possono comportare l'interruzione del medicinale. L'esperienza clinica in pazienti con ppFEV₁ < 40 è limitata e si raccomanda un monitoraggio supplementare di tali pazienti durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione transitoria del FEV₁ è stata inoltre osservata in alcuni pazienti dopo l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Non è consigliabile iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti con esacerbazione polmonare perché non c'è esperienza in merito.

Effetto sulla pressione arteriosa

Un aumento della pressione arteriosa è stato osservato in alcuni pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. Durante il trattamento, la pressione arteriosa deve essere monitorata periodicamente in tutti i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con epatopatia avanzata

Anomalie della funzionalità epatica, inclusa epatopatia avanzata, possono essere presenti nei pazienti affetti da FC. Un peggioramento della funzionalità epatica è stato riferito nei pazienti con epatopatia avanzata. Scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale, è stato segnalato in pazienti affetti da FC con cirrosi preesistente e ipertensione portale trattati con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con epatopatia avanzata e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. Se si decide di utilizzare lumacaftor/ivacaftor, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento e la dose deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Eventi epatobiliari

Un aumento delle transaminasi è stato segnalato con frequenza comune nei pazienti con FC trattati con lumacaftor/ivacaftor. In alcuni casi, questi aumenti sono stati associati ad aumenti concomitanti della bilirubinemia totale. Gli aumenti delle transaminasi sono stati segnalati con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici, rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8).

Non essendo possibile escludere un'associazione con il danno epatico, si raccomanda di eseguire valutazioni dei test della funzione epatica (ALT, AST e bilirubina) prima di iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con storia di aumenti dei livelli di ALT, AST o bilirubina, si deve considerare un monitoraggio più frequente.

In caso di un aumento significativo dell'ALT o dell'AST, con o senza aumento della bilirubina (ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma [ULN], oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN), si deve interrompere la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Interazioni con medicinali

Substrati del CYP3A

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A. La somministrazione concomitante con substrati sensibili del CYP3A o substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace in caso di somministrazione concomitante con Orkambi (vedere paragrafo 4.5).

Forti induttori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. Pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (ad es. rifampicina, iperico [*Hypericum perforatum*]), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di lumacaftor/ivacaftor in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Cataratta

Casi di opacità non congenita del cristallino, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con lumacaftor/ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile a ivacaftor (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con lumacaftor/ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base dell'esposizione e delle dosi indicate, il profilo delle interazioni si ritiene identico per tutti i dosaggi e tutte le forme farmaceutiche.

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A, mentre ivacaftor è un debole inibitore del CYP3A quando è somministrato in monoterapia. Esiste la possibilità che altri medicinali influiscano su lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante, e che lumacaftor/ivacaftor influisca su altri medicinali.

Potenziale influenza di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor e itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, non ha influito sull'esposizione a lumacaftor, ma ha aumentato di 4,3 volte l'esposizione a

ivacaftor. A causa dell'effetto di induzione di lumacaftor sul CYP3A, allo *steady-state*, non si prevede che l'esposizione netta a ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con un inibitore del CYP3A superi quella raggiunta in assenza di lumacaftor a una dose di 150 mg ogni 12 ore, la dose approvata di ivacaftor in monoterapia.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori del CYP3A in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di moderati o deboli inibitori del CYP3A.

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha avuto un effetto minimo sull'esposizione a lumacaftor, ma ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) del 57%. Pertanto, la somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor con forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di moderati o deboli induttori del CYP3A.

Potenziale influenza di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali

Substrati del CYP3A

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A. Ivacaftor è un debole inibitore del CYP3A quando è somministrato in monoterapia. L'effetto netto della terapia con lumacaftor/ivacaftor è prevedibilmente una forte induzione del CYP3A. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor e substrati del CYP3A può ridurre l'esposizione di questi substrati (vedere paragrafo 4.4).

Substrati della P-gp

Gli studi *in vitro* indicano che lumacaftor ha il potenziale sia di inibire sia di indurre la P-gp. Inoltre, uno studio clinico condotto con ivacaftor in monoterapia ha dimostrato che ivacaftor è un debole inibitore della P-gp. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor e substrati della P-gp (ad es. digossina) può alterare l'esposizione di questi substrati.

Substrati del CYP2B6 e CYP2C

L'interazione con substrati del CYP2B6 e CYP2C non è stata studiata *in vivo*. Gli studi *in vitro* suggeriscono che lumacaftor ha il potenziale di indurre CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; tuttavia, *in vitro* è stata osservata anche l'inibizione del CYP2C8 e del CYP2C9. Inoltre, gli studi *in vitro* suggeriscono che ivacaftor può inibire il CYP2C9. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor può alterare (ossia aumentare o diminuire) l'esposizione dei substrati del CYP2C8 e del CYP2C9, ridurre l'esposizione dei substrati del CYP2C19 e ridurre sostanzialmente l'esposizione dei substrati del CYP2B6.

Potenziale di lumacaftor/ivacaftor di interagire con i trasportatori

Gli esperimenti *in vitro* mostrano che lumacaftor è un substrato per la proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). La somministrazione concomitante di Orkambi con medicinali che inibiscono la BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lumacaftor. Lumacaftor inibisce il trasportatore di anioni organici (OAT) 1 e 3. Lumacaftor e ivacaftor sono inibitori della BCRP. La somministrazione concomitante di Orkambi con medicinali che sono substrati per il trasporto dell'OAT1/3 e della BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. Lumacaftor e ivacaftor non sono inibitori dell'OATP1B1, dell'OATP1B3 e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1 e 2. Ivacaftor non è un inibitore dell'OAT1 e dell'OAT3.

Interazioni farmacologiche accertate e altre interazioni farmacologiche potenzialmente significative

La Tabella 3 riporta l'effetto accertato o previsto di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali, o l'effetto di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor. Le informazioni riportate nella Tabella 3 derivano

principalmente da studi *in vitro*. Le raccomandazioni fornite nella colonna “Commento clinico” nella Tabella 3 si basano su studi di interazione farmacologica, rilevanza clinica o interazioni previste a causa delle vie di eliminazione. Le interazioni farmacologiche di maggiore rilevanza clinica sono elencate per prime.

Tabella 3: Interazioni farmacologiche accertate e altre interazioni farmacologiche potenzialmente significative - raccomandazioni posologiche per l’uso di lumacaftor/ivacaftor con altri medicinali

Classe del medicinale concomitante:	Effetto	Commento clinico
Denominazione del principio attivo		
Medicinali concomitanti di maggiore rilevanza clinica		
Antiallergici: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast A causa dell’induzione di CYP3A/2C8/2C9 da parte di LUM	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per montelukast. Si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico, come ragionevole, in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l’esposizione a montelukast, con possibile riduzione della sua efficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ fexofenadina A causa della potenziale induzione o inibizione della P-gp	Può essere necessario un aggiustamento della dose di fexofenadina per ottenere l’effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l’esposizione a fexofenadina.
Antibiotici: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA A causa dell’inibizione del CYP3A da parte di claritromicina e telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina A causa dell’induzione del CYP3A da parte di LUM	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor quando si inizia il trattamento con claritromicina o telitromicina in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor. La dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una compressa al giorno per la prima settimana di trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti che stanno assumendo claritromicina o telitromicina. Si deve considerare un’alternativa a questi antibiotici, ad es. azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l’esposizione a claritromicina e telitromicina, con possibile riduzione della loro efficacia.

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
eritromicina	<p>↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di eritromicina</p> <p>↓ eritromicina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM</p>	<p>Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con eritromicina.</p> <p>Si deve considerare un'alternativa ad eritromicina, ad es. azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a eritromicina, con possibile riduzione della sua efficacia.</p>
Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	<p>↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte di questi anticonvulsivanti</p> <p>↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM</p>	<p>L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi anticonvulsivanti non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor e all'anticonvulsivante può essere significativamente ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di entrambi i principi attivi.</p>
Antimicotici: itraconazolo*, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo	<p>↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di questi antimicotici</p> <p>↓ itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM</p> <p>↓ posaconazolo A causa dell'induzione dell'UGT da parte di LUM</p>	<p>Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor quando si inizia il trattamento con questi antimicotici in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>La dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una compressa al giorno per la prima settimana quando si inizia il trattamento lumacaftor/ivacaftor in pazienti che stanno assumendo questi antimicotici.</p> <p>L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicotici non è raccomandato. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare possibili infezioni micotiche intercorrenti qualora tali farmaci siano necessari. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antimicotici, con possibile riduzione della loro efficacia.</p>

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
fluconazolo	↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di fluconazolo	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con fluconazolo.
	↓ fluconazolo A causa dell'induzione da parte di LUM; fluconazolo viene eliminato principalmente per escrezione renale come farmaco immodificato; tuttavia, una modesta riduzione dell'esposizione a fluconazolo è stata osservata con forti induttori	Può essere necessaria una dose più elevata di fluconazolo per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a fluconazolo, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antinfiammatori: ibuprofene	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofene A causa dell'induzione di CYP3A/2C8/2C9 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di ibuprofene per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a ibuprofene, con possibile riduzione della sua efficacia.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Antimicobatterici: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte degli antimicobatterici ↓ rifabutina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM ↔ rifampicina, rifapentina	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicobatterici non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor viene ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di lumacaftor/ivacaftor. Può essere necessaria una dose più elevata di rifabutina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a rifabutina, con possibile riduzione della sua efficacia.
Benzodiazepine: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con queste benzodiazepine non è raccomandato. Lumacaftor/ivacaftor riduce l'esposizione a midazolam e triazolam, con riduzione della loro efficacia.
Contraccettivi ormonali: etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici	↓ etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici A causa dell'induzione di CYP3A/UGT da parte di LUM	Non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione ai contraccettivi ormonali, con possibile riduzione della loro efficacia.
Immunosoppressori: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizzati dopo il trapianto d'organo)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi immunosoppressori non è raccomandato. Lumacaftor/ivacaftor riduce l'esposizione a questi immunosoppressori, con possibile riduzione della loro efficacia. L'uso di lumacaftor/ivacaftor in pazienti sottoposti a trapianto d'organo non è stato studiato.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Inibitori della pompa protonica: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo A causa dell'induzione del CYP3A/2C19 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi inibitori della pompa protonica per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi inibitori della pompa protonica, con possibile riduzione della loro efficacia.
Medicinali vegetali: iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte dell'iperico	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con iperico non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor viene ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di lumacaftor/ivacaftor.
Altri medicinali concomitanti di rilevanza clinica		
Antiarritmici: digossina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digossina A causa della potenziale induzione o inibizione della P- gp	La concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e la dose deve essere titolata per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a digossina.
Anticoagulanti: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatran A causa della potenziale induzione o inibizione della P- gp	Si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Può essere necessario un aggiustamento della dose di dabigatran per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarin A causa della potenziale induzione o inibizione del CYP2C9 da parte di LUM	Il rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere monitorato quando si richiede la somministrazione concomitante di warfarin e lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a warfarin.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Antidepressivi:		
citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina A causa dell'induzione del CYP3A/2C19 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi antidepressivi per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antidepressivi, con possibile riduzione della loro efficacia.
bupropione	↔ LUM, IVA ↓ bupropione A causa dell'induzione del CYP2B6 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di bupropione per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a bupropione, con possibile riduzione della sua efficacia.
Corticosteroidi sistemici:		
metilprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolone, prednisone A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi corticosteroidi sistemici per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a metilprednisolone e prednisone, con possibile riduzione della loro efficacia.
H2-antagonisti:		
ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina A causa della potenziale induzione o inibizione della P-gp	Può essere necessario un aggiustamento della dose di ranitidina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a ranitidina.
Ipoglicemizzanti orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA ↓ repaglinide A causa dell'induzione del CYP3A/2C8 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di repaglinide per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a repaglinide, con possibile riduzione della sua efficacia.

Nota: ↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

*Sulla base di studi clinici di interazione farmacologica. Tutte le altre interazioni farmacologiche riportate sono previsioni.

Falsa positività ai test delle urine per il THC

In pazienti trattati con Orkambi vi sono state segnalazioni di falsi positivi nei test di screening delle urine per il tetraidrocannabinolo (THC). Deve essere considerato un metodo di conferma alternativo per verificare i risultati.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lumacaftor/ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali condotti con lumacaftor e ivacaftor non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, mentre effetti sono stati notati con ivacaftor solo a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di lumacaftor/ivacaftor durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con lumacaftor/ivacaftor.

Allattamento

Non è noto se lumacaftor e/o ivacaftor e metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione sia di lumacaftor sia di ivacaftor nel latte di femmine di ratto. Pertanto, il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con lumacaftor/ivacaftor tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Lumacaftor non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto. Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto. Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili a dosi ≤ 100 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ivacaftor, uno dei principi attivi di Orkambi, altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che manifestano capogiri durante il trattamento con Orkambi devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni trattati con lumacaftor/ivacaftor, negli studi combinati di fase 3 controllati verso placebo, sono state: dispnea (14,0% vs. 7,8% con placebo), diarrea (11,0% vs. 8,4% con placebo) e nausea (10,2% vs. 7,6% con placebo).

Le reazioni avverse gravi comparse in almeno lo 0,5% dei pazienti comprendevano eventi epatobiliari, ad es. aumento delle transaminasi, epatite colestatica ed encefalopatia epatica.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate dagli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane (Studi 1 e 2), nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e da uno studio controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 7), omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, sono presentate nella Tabella 4 ed elencate secondo la classificazione per sistemi e organi, frequenza e reazioni avverse. Anche le reazioni avverse osservate con ivacaftor da solo sono riportate nella Tabella 4. Le reazioni avverse sono classificate in base ai criteri di frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Reazioni avverse in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in pazienti trattati con ivacaftor da solo

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	molto comune	Nasofaringite*
	comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, rinite
Patologie vascolari	non comune	Ipertensione
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea, capogiri*
	non comune	Encefalopatia epatica†
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	Otalgia*, fastidio auricolare*, tinnito*, iperemia della membrana timpanica*, disturbo vestibolare*
	non comune	Congestione auricolare*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	Congestione nasale, dispnea, tosse produttiva, espettorato aumentato
	comune	Respirazione anomala, dolore orofaringeo, congestione sinusale*, rinorrea, eritema faringeo*
Patologie gastrointestinali	molto comune	Dolore addominale*, dolore addominale superiore, diarrea, nausea
	comune	Flatulenza, vomito
Patologie epatobiliari	comune	Aumenti delle transaminasi
	non comune	Epatite colestatica‡
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Eruzione cutanea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	comune	Mestruazioni irregolari, dismenorrea, metrorragia, massa in sede mammaria*
	non comune	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, infiammazione della mammella*, ginecomastia*, patologia del capezzolo*, dolore del capezzolo*, oligomenorrea
Esami diagnostici	molto comune	Batteri nell'escreato*
	comune	Aumento della creatinfosfochinasi ematica
	non comune	Aumento della pressione arteriosa

* Reazioni avverse e frequenze osservate nei pazienti durante gli studi clinici con ivacaftor (un componente di Orkambi) in monoterapia.

† 1 paziente su 738

‡ 2 pazienti su 738

I dati di sicurezza derivati da 1029 pazienti di età pari o superiore a 12 anni, che erano omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* trattati con lumacaftor/ivacaftor per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane nello studio di rollover per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine (Studio 3), sono risultati simili a quelli rilevati negli studi controllati verso placebo della durata di 24 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi epatobiliari

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata dello 0,8%, 2,0% e 5,2% e dello 0,5%, 1,9% e 5,1% rispettivamente nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse correlate alle transaminasi è stata del 5,1% e del 4,6% rispettivamente nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo. Sette pazienti che avevano ricevuto

lumacaftor/ivacaftor hanno manifestato eventi avversi gravi di natura epatica con aumento delle transaminasi, 3 dei quali con concomitante aumento della bilirubina totale. Dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor, i test di funzionalità epatica sono tornati ai valori iniziali o sono migliorati sostanzialmente in tutti i pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Tra 7 pazienti con cirrosi e/o ipertensione portale preesistenti, trattati con lumacaftor/ivacaftor negli studi di fase 3 controllati verso placebo, un peggioramento della funzionalità epatica con aumento di ALT, AST, bilirubina ed encefalopatia epatica è stato osservato in un paziente. L'evento si è verificato entro 5 giorni dall'inizio del trattamento e si è risolto dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Casi post-marketing di scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale, sono stati segnalati in pazienti affetti da FC con cirrosi preesistente e ipertensione portale che erano stati trattati con lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Eventi respiratori

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di reazioni avverse respiratorie (ad es. fastidio al torace, dispnea e respirazione anomala) è stata del 26,3% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 17,0% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di questi eventi è stata più comune nei pazienti con FEV₁ più basso prima del trattamento. Circa tre quarti degli eventi sono iniziati durante la prima settimana di trattamento e nella maggior parte dei pazienti gli eventi si sono risolti senza interruzione della terapia. La maggior parte degli eventi è stata di lieve o moderata severità, non grave e non ha comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante uno studio clinico di fase 3b in aperto, della durata di 24 settimane (Studio 5), in 46 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con malattia polmonare avanzata (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ media pari a 29,1 al basale (intervallo: da 18,3 a 42,0)], l'incidenza di eventi respiratori è stata del 65,2%. Nel sottogruppo di 28 pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose completa di lumacaftor/ivacaftor (2 compresse ogni 12 ore), l'incidenza è stata del 71,4%, mentre nei 18 pazienti che avevano iniziato il trattamento a una dose ridotta di lumacaftor/ivacaftor (1 compressa ogni 12 ore per un periodo fino a 2 settimane e poi aumentata alla dose completa), l'incidenza è stata del 55,6%. Dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con lumacaftor/ivacaftor alla dose completa, un paziente ha avuto un evento respiratorio grave, in tre pazienti la dose è stata successivamente ridotta e tre pazienti hanno interrotto il trattamento. Non sono stati osservati eventi respiratori gravi, riduzioni o interruzioni della dose nei pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose dimezzata (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie mestruali

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di eventi di anomalie mestruali combinati (amenorrea, dismenorrea, menorragia, mestruazioni irregolari, metrorragia, oligomenorrea e polimenorrea) è stata del 9,9% nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor e dell'1,7% in quelle trattate con placebo. Questi eventi mestruali si sono verificati con maggiore frequenza nel sottogruppo di pazienti che assumevano contraccettivi ormonali (25,0%) rispetto alle pazienti che non li assumevano (3,5%) (vedere paragrafo 4.5). La maggior parte di queste reazioni è stata di lieve o moderata severità e non grave. Nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor, circa due terzi di queste reazioni si sono risolte e la durata mediana è stata di 10 giorni.

Aumento della pressione arteriosa

Durante gli Studi 1 e 2, reazioni avverse correlate ad un aumento della pressione arteriosa (ad es. ipertensione, aumento della pressione arteriosa) sono state segnalate nello 0,9% (7/738) dei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in nessun paziente del gruppo placebo.

Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente 114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,1 mmHg e 1,8 mmHg. Nei pazienti che avevano ricevuto il placebo (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente

114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,9 mmHg.

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 3,4% e dell'1,5% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto all'1,6% e allo 0,5% nei pazienti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dati di sicurezza sono stati valutati in 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, in 161 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studi 6, 7 e 8) e in 194 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da FC, omozigoti per la mutazione *F508del* e trattati con lumacaftor/ivacaftor negli studi clinici. I pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati inclusi negli Studi 1 e 2.

Il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici è generalmente coerente con quello riscontrato nei pazienti adulti. Le ulteriori reazioni avverse osservate nello Studio 6 sono riportate nella Tabella 4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate per i pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni

Eventi epatobiliari

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 6), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata del 5,3%, 8,8% e 19,3%. Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. La somministrazione di lumacaftor/ivacaftor è stata mantenuta, o ripresa con esito positivo dopo la sospensione, in tutti i pazienti che avevano registrato aumenti delle transaminasi, eccetto in 1 paziente, che ha interrotto definitivamente il trattamento.

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, in 204 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 7), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata dell'1,0%, 4,9% e 12,6%, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, e del 2,0%, 3,0% e 7,9% nei pazienti trattati con placebo. Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. Due pazienti nel gruppo lumacaftor/ivacaftor e due pazienti nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi.

Eventi respiratori

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane (Studio 6), condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (ppFEV₁ media pari a 91,4 al basale), l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 6,9% (4/58).

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane (Studio 7), condotto in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (ppFEV₁ media pari a 89,8 al basale), l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 18,4% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e del 12,9% nei pazienti trattati con placebo. Una riduzione della ppFEV₁ all'inizio della terapia è stata osservata durante valutazioni spirometriche seriali post-dose. La variazione assoluta da prima della dose a 4-6 ore post-dose è stata pari a -7,7 il Giorno 1 e a -1,3 il Giorno 15 nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. La riduzione post-dose si è risolta entro la Settimana 16.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di lumacaftor/ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

Gli eventi avversi che si sono verificati con un'incidenza maggiore di $\geq 5\%$ nel periodo di somministrazione della dose sovraterapeutica, rispetto al periodo di somministrazione della dose terapeutica, sono stati cefalea, eruzione cutanea generalizzata e aumento delle transaminasi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX30

Meccanismo d'azione

La proteina CFTR è un canale del cloruro presente sulla superficie delle cellule epiteliali in diversi organi. La mutazione *F508del* influisce sulla proteina CFTR in vari modi, principalmente causando un difetto dell'elaborazione e del trafficking cellulare, che riduce la quantità di CFTR sulla superficie della cellula. La piccola quantità di *F508del*-CFTR che raggiunge la superficie della cellula ha una bassa probabilità di apertura del canale (*gating* del canale difettoso). Lumacaftor è un correttore di CFTR, che agisce direttamente su *F508del*-CFTR per migliorarne l'elaborazione e il trafficking cellulare, aumentando così la quantità di CFTR funzionale sulla superficie della cellula. Ivacaftor è un potenziatore di CFTR, che favorisce l'aumento del trasporto di cloruro potenziando la probabilità di apertura del canale (o *gating*) della proteina CFTR sulla superficie della cellula. L'effetto combinato di lumacaftor e ivacaftor è un aumento della quantità e della funzione di *F508del*-CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento del trasporto di ioni cloruro. Gli esatti meccanismi mediante i quali lumacaftor migliora l'elaborazione e il trafficking cellulare di *F508del*-CFTR e mediante i quali ivacaftor potenzia *F508del*-CFTR non sono noti.

Effetti farmacodinamici

Effetti sulla concentrazione del cloruro nel sudore

Le variazioni del cloruro nel sudore in risposta a lumacaftor da solo o in associazione con ivacaftor sono state valutate in uno studio clinico di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni. In questo studio, 10 pazienti (omozigoti per la mutazione *F508del*-CFTR) hanno completato il trattamento con lumacaftor da solo a una dose di 400 mg ogni 12 ore per 28 giorni, seguito dall'aggiunta di ivacaftor 250 mg una volta ogni 12 ore per ulteriori 28 giorni, mentre 25 pazienti (omozigoti o eterozigoti per *F508del*) hanno completato il trattamento con il placebo. La differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg ogni 12 ore da solo e il placebo, valutata come variazione media del cloruro nel sudore dal basale al Giorno 28, è risultata statisticamente significativa a -8,2 mmol/l (IC al 95%: -14, -2). La differenza di trattamento tra l'associazione di lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e il placebo, valutata come variazione media del cloruro nel sudore dal basale al Giorno 56, è risultata statisticamente significativa a -11 mmol/l (IC al 95%: -18, -4).

Nello Studio 7 (vedere Efficacia e sicurezza clinica), condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* di età compresa tra 6 e 11 anni, la differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta alla Settimana 24 rispetto al placebo, è stata -24,9 mmol/l (p nominale < 0,0001). La differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta media al Giorno 15 e alla Settimana 4 rispetto al placebo, è stata -20,8 mmol/l (IC al 95%: -23,4, -18,2; p nominale < 0,0001).

Variazioni del FEV₁

Le variazioni della ppFEV₁ in risposta a lumacaftor da solo o in associazione con ivacaftor sono state valutate anche nello studio di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni. La differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg ogni 12 ore da solo e il placebo, valutata come variazione media assoluta della ppFEV₁, è stata di -4,6 punti percentuali (IC al 95%: -9,6, 0,4) dal basale al Giorno 28, di 4,2 punti percentuali (IC al 95%: -1,3, 9,7) dal basale al Giorno 56 e di 7,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,6, 12,8; statisticamente significativa) dal Giorno 28 al Giorno 56 (in seguito all'aggiunta di ivacaftor alla monoterapia con lumacaftor).

Riduzione della frequenza cardiaca.

Durante gli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane, la massima diminuzione della frequenza cardiaca media di 6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale è stata osservata il Giorno 1 e il Giorno 15, circa 4-6 ore dopo la somministrazione. In questi studi, dopo il Giorno 15, la frequenza cardiaca non è stata monitorata nel periodo successivo alla somministrazione. Dalla Settimana 4, prima della somministrazione, la variazione della frequenza cardiaca media era compresa tra 1 e 2 bpm al di sotto del basale fra i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. La percentuale di pazienti con valori di frequenza cardiaca < 50 bpm durante il trattamento è stata dell'11% per i pazienti che ricevevano lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 4,9% dei pazienti che ricevevano il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti con FC di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

L'efficacia di lumacaftor/ivacaftor in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1108 pazienti con FC clinicamente stabili, nei quali 737 pazienti sono stati randomizzati al gruppo lumacaftor/ivacaftor e trattati con questa associazione. I pazienti in entrambi gli studi sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore, lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore, oppure placebo. I pazienti hanno assunto il farmaco in studio con alimenti contenenti grassi per 24 settimane, in aggiunta alle terapie prescritte per la FC (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica). I pazienti provenienti da questi studi erano eleggibili per l'ingresso in uno studio di estensione in cieco.

Lo Studio 1 ha valutato 549 pazienti con FC, di età pari o superiore a 12 anni (età media 25,1 anni) con percentuale di FEV₁ predetto (ppFEV₁) allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,7 al basale [intervallo: da 31,1 a 94,0]). Lo Studio 2 ha valutato 559 pazienti, di età pari o superiore a 12 anni (età media 25,0 anni) con ppFEV₁ allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,5 al basale [intervallo: da 31,3 a 99,8]). I pazienti con anamnesi positiva per colonizzazione con organismi quali *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano 3 o più test della funzione epatica anomali (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN) sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta rispetto al basale della ppFEV₁ alla Settimana 24. Altre variabili di efficacia comprendevano la variazione relativa rispetto al basale della ppFEV₁, la variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC, la variazione assoluta rispetto al basale nel dominio respiratorio del CFQ-R, la percentuale di pazienti che raggiungevano una variazione relativa ≥ 5% rispetto al basale della ppFEV₁ alla Settimana 24 e il numero di esacerbazioni polmonari (incluse quelle che hanno richiesto ricovero ospedaliero o terapia antibiotica e.v.) fino alla Settimana 24.

In entrambi gli studi, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (Tabella 5). Il miglioramento medio della ppFEV₁ ha avuto un'insorgenza rapida (Giorno 15) ed è stato sostenuto durante tutte le 24 settimane di trattamento. Al Giorno 15, la differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e placebo per la variazione media assoluta (IC al 95%) della ppFEV₁, rispetto al basale, è stata di 2,51 punti

percentuali negli Studi 1 e 2 combinati ($p < 0,0001$). Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, gravità della malattia, sesso e regione geografica. Gli studi di fase 3 condotti con lumacaftor/ivacaftor hanno incluso 81 pazienti con ppFEV₁ < 40 al basale. La differenza di trattamento in questo sottogruppo è stata paragonabile a quella osservata nei pazienti con ppFEV₁ ≥ 40. Alla Settimana 24, la differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e placebo per la variazione media assoluta (IC al 95%) della ppFEV₁, rispetto al basale, negli Studi 1 e 2 combinati è stata di 3,39 punti percentuali ($p = 0,0382$) per i pazienti con ppFEV₁ < 40 e di 2,47 punti percentuali ($p < 0,0001$) per i pazienti con ppFEV₁ ≥ 40.

Tabella 5: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello Studio 1 e nello Studio 2*

		Studio 1		Studio 2		Combinati (Studio 1 e Studio 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 369)
Variazione assoluta della ppFEV₁ alla Settimana 24 (punti percentuali)	Differenza di trattamento	-	2,41 ($p = 0,0003$) [†]	-	2,65 ($p = 0,0011$) [†]	-	2,55 ($p < 0,0001$)
	Variazione all'interno del gruppo	-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 ($p < 0,0001$)
Variazione relativa della ppFEV₁ alla Settimana 24 (%)	Differenza di trattamento	-	4,15 ($p = 0,0028$) [†]	-	4,69 ($p = 0,0009$) [†]	-	4,4 ($p < 0,0001$)
	Variazione all'interno del gruppo	-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 ($p < 0,0001$)
Variazione assoluta dell'IMC alla Settimana 24 (kg/m²)	Differenza di trattamento	-	0,13 ($p = 0,1938$)	-	0,36 ($p < 0,0001$) [†]	-	0,24 ($p = 0,0004$)
	Variazione all'interno del gruppo	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 ($p < 0,0001$)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R alla Settimana 24 (punti)	Differenza di trattamento	-	1,5 ($p = 0,3569$)	-	2,9 ($p = 0,0736$)	-	2,2 ($p = 0,0512$)
	Variazione all'interno del gruppo	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 ($p < 0,0001$)
Percentuale di pazienti con variazione relativa ≥ 5% della ppFEV₁ alla Settimana 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Odds ratio	-	1,43 ($p = 0,1208$)	-	1,90 ($p = 0,0032$)	-	1,66 ($p = 0,0013$)
Numero di esacerbazioni polmonari fino alla Settimana 24	n. di eventi (tasso per 48 settimane)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rapporto tra tassi	-	0,66 ($p = 0,0169$)	-	0,57 ($p = 0,0002$)	-	0,61 ($p < 0,0001$)

*In ogni studio è stata eseguita una procedura di test gerarchici all'interno di ogni braccio di trattamento attivo, per gli endpoint primari e secondari, rispetto al placebo; per la significatività statistica a ogni fase era richiesto un valore, $p \leq 0,0250$ e tutti i test precedenti dovevano inoltre soddisfare questo livello di significatività.

[†]Indica la significatività statistica confermata nella procedura di test gerarchici.

Alla settimana 24, la percentuale di pazienti rimasti liberi da esacerbazioni polmonari è risultata significativamente più elevata per i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al placebo. Nell'analisi combinata, il rapporto tra tassi delle esacerbazioni fino alla settimana 24 nei soggetti trattati con lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore; $n = 369$) era pari a 0,61 ($p < 0,0001$), rappresentando una riduzione del 39% rispetto al placebo. Il tasso di eventi per anno, annualizzato a 48 settimane, è stato pari a 0,70 nel gruppo lumacaftor/ivacaftor e a 1,14 nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha ridotto significativamente il rischio di esacerbazioni che richiedevano ricovero ospedaliero del 61% (rapporto tra tassi = 0,39, $p < 0,0001$; tasso di eventi per 48 settimane 0,17 per lumacaftor/ivacaftor e 0,45 per il placebo) e ha ridotto le esacerbazioni che richiedevano trattamento con antibiotici per via endovenosa

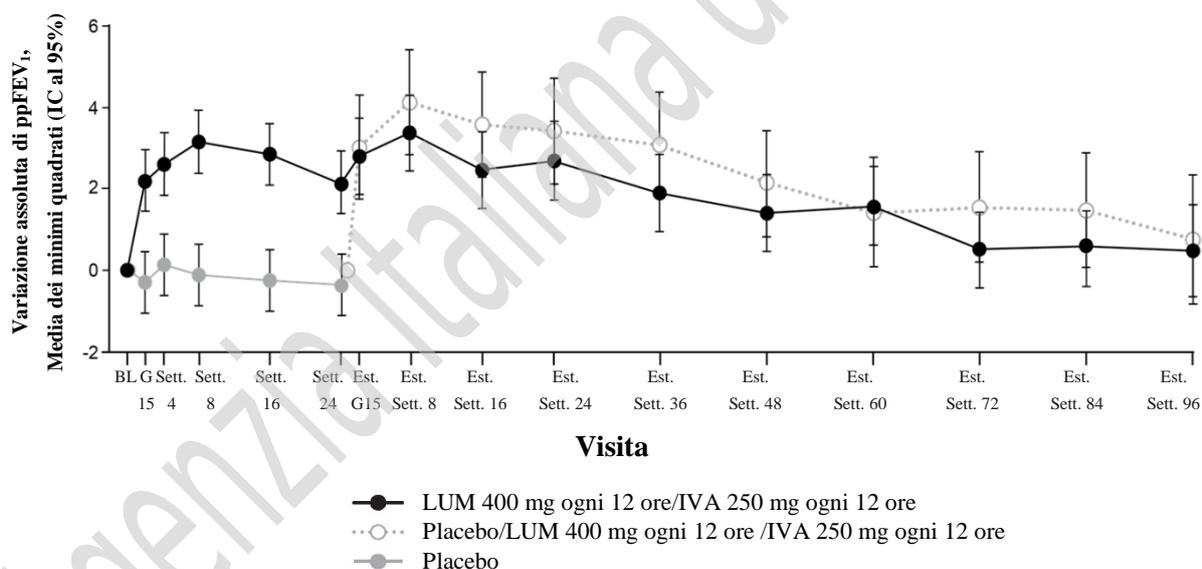
del 56% (rapporto tra tassi = 0,44, ($p < 0,0001$; tasso di eventi per 48 settimane 0,25 per lumacaftor/ivacaftor e 0,58 per il placebo). Questi risultati non sono stati considerati statisticamente significativi nell'ambito della gerarchia di test per i singoli studi.

Studio di rollover per la sicurezza e l'efficacia a lungo termine

Lo Studio 3 era uno studio di rollover di estensione di fase 3 multicentrico, a gruppi paralleli, condotto in pazienti con FC, che comprendeva pazienti di età pari o superiore a 12 anni provenienti dallo Studio 1 e dallo Studio 2. Il disegno di questo studio di estensione intendeva valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 1108 pazienti che hanno ricevuto qualsiasi trattamento nello Studio 1 o nello Studio 2, 1029 (93%) sono stati dosati e hanno ricevuto il trattamento attivo (lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore o lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore) nello Studio 3 per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane (ossia fino a un totale di 120 settimane). L'analisi di efficacia primaria di questo studio di estensione ha incluso i dati fino alla settimana 72 dello Studio 3, con un'analisi di sensibilità che includeva dati fino alla settimana 96 dello Studio 3.

I pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello Studio 1 o nello Studio 2 hanno evidenziato un effetto che è stato mantenuto rispetto al valore basale dopo un ulteriore periodo di 96 settimane per l'intera durata dello Studio 3. Nei pazienti che sono passati dal placebo al trattamento attivo sono state rilevate variazioni simili a quelle osservate nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello Studio 1 o nello Studio 2 (vedere Tabella 5). I risultati derivati dallo Studio 3 sono riportati nella Figura 1 e nella Tabella 6.

Figura 1. Variazione assoluta rispetto al basale della percentuale di FEV₁ predetto a ciascuna visita†



† Dagli Studi 1, 2 e 3.

Tabella 6: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello Studio 3*

	Pazienti passati dal placebo a lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 369)†		
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p
Basale ed endpoint						
ppFEV ₁ basale‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Variazione assoluta rispetto al basale di ppFEV₁ (punti percentuali)						
		(n = 134)			(n = 273)	
Settimana 72 di estensione	1,5	(0,2; 2,9)	0,0254	0,5	(-0,4; 1,5)	0,2806
Settimana 96 di estensione	0,8	(-0,8; 2,3)	0,3495	0,5	(-0,7; 1,6)	0,4231
Variazione relativa rispetto al basale di ppFEV₁ (%)						
		(n = 134)			(n = 273)	
Settimana 72 di estensione	2,6	(0,2; 5,0)	0,0332	1,4	(-0,3; 3,2)	0,1074
Settimana 96 di estensione	1,1	(-1,7; 3,9)	0,4415	1,2	(-0,8; 3,3)	0,2372
IMC basale (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)						
		(n = 145)			(n = 289)	
Settimana 72 di estensione	0,62	(0,45; 0,79)	< 0,0001	0,69	(0,56; 0,81)	< 0,0001
Settimana 96 di estensione	0,76	(0,56; 0,97)	< 0,0001	0,96	(0,81; 1,11)	< 0,0001
CFQ-R basale	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Punteggio (punti) nel dominio respiratorio‡						
Variazione assoluta del punteggio (punti) del dominio respiratorio della scala CFQ-R						
		(n = 135)			(n = 269)	
Settimana 72 di estensione	3,3	(0,7; 5,9)	0,0124	5,7	(3,8; 7,5)	< 0,0001
Settimana 96 di estensione	0,5	(-2,7; 3,6)	0,7665	3,5	(1,3; 5,8)	0,0018

Basale ed endpoint	Pazienti passati dal placebo a lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 369)†		
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p
Numero di esacerbazioni polmonari (eventi) ** † ***						
Numero di eventi per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Numero di eventi necessitanti di ricovero per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Numero di eventi necessitanti di antibiotici per via endovenosa per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Un totale pari all'82% (421 su 516 pazienti eleggibili) ha completato le 72 settimane dello studio; il 42% ha completato 96 settimane. La maggioranza dei pazienti ha interrotto il trattamento per motivi diversi da questioni di sicurezza.

** Nei pazienti che sono passati dagli Studi 1 e 2 (dal gruppo placebo al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata di 96 settimane al massimo. La presentazione del gruppo di dosaggio lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è coerente con la posologia raccomandata.

*** Il tasso di eventi per anno paziente è stato annualizzato a 48 settimane.

† Nei pazienti che sono passati dagli Studi 1 e 2 (dal gruppo lumacaftor/ivacaftor al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata di 120 settimane al massimo. La presentazione del gruppo di dosaggio lumacaftor 400 mg ogni 12 ore /ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è coerente con la posologia raccomandata.

‡ Il basale per i pazienti del gruppo placebo passati al gruppo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è stato il basale dello Studio 3. Il basale per i pazienti del gruppo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore /ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è stato il basale degli Studi 1 e 2.

Studio nei pazienti con FC eterozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo Studio 4 era uno studio di fase 2 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, condotto in 125 pazienti con FC di età pari o superiore a 18 anni che avevano una ppFEV₁ di 40-90 inclusi e che presentano la mutazione F508del su un allele, più un secondo allele con una mutazione che prevedibilmente causa una mancanza di produzione di CFTR o un CFTR che non risponde a ivacaftor *in vitro*.

I pazienti sono stati trattati con lumacaftor/ivacaftor (n = 62) o placebo (n = 63) in aggiunta alle terapie prescritte per la FC. L'endpoint primario era il miglioramento della funzione polmonare, determinato dalla variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale al Giorno 56. Il trattamento con lumacaftor/ivacaftor non ha prodotto un miglioramento significativo, rispetto al placebo, della ppFEV₁ in pazienti con FC eterozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR (differenza di trattamento 0,60 [p = 0,5978]) e nessun miglioramento significativo dell'IMC o del peso (vedere paragrafo 4.4).

Studi clinici in pazienti con FC di età compresa tra 6 e 11 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo Studio 7 era uno studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto in 204 pazienti affetti da FC di età compresa tra 6 e 11 anni (età media: 8,8 anni). Lo Studio 7 ha valutato soggetti con indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 alla visita di screening iniziale (LCI_{2,5} media 10,28 al basale [intervallo: da 6,55 a 16,38]) e ppFEV₁ ≥ 70 allo screening (ppFEV₁ media 89,8 al basale [intervallo: da 48,6 a 119,6]). I pazienti sono stati trattati con lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 103) o placebo (n = 101) in aggiunta alle terapie prescritte per la FC. I pazienti che presentavano 2 o più test della funzione epatica anomali (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 volte l'ULN), ALT o AST > 5 volte l'ULN o bilirubina totale > 2 volte l'ULN sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione assoluta dell'LCI_{2,5} dal basale fino alla Settimana 24. Gli endpoint secondari chiave comprendevano la variazione assoluta media rispetto al basale del cloruro nel sudore al Giorno 15 e alla Settimana 4 e alla Settimana 24 (vedere Effetti farmacodinamici), la variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC alla Settimana 24, la variazione assoluta rispetto al basale nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla Settimana 24. Questi risultati sono riportati nella Tabella 7 seguente.

Tabella 7: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello Studio 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg ogni 12 ore (n = 103)
Endpoint primario			
Variazione assoluta dell'indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}) dal basale fino alla Settimana 24	Differenza di trattamento	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Endpoint secondari chiave*			
Variazione assoluta dell'IMC alla Settimana 24 (kg/m²)	Differenza di trattamento	–	0,11 (p=0,2522)
	Variazione all'interno del gruppo	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Variazione assoluta del punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla Settimana 24 (punti)	Differenza di trattamento	–	2,5 (p = 0,0628)
	Variazione all'interno del gruppo	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Lo studio comprendeva endpoint secondari chiave e altri endpoint secondari.

Anche la percentuale del FEV₁ predetto è stata valutata come altro endpoint secondario clinicamente significativo. Nei pazienti del gruppo lumacaftor/ivacaftor, la differenza di trattamento per la variazione assoluta della ppFEV₁ dal basale fino alla Settimana 24 è stata pari a 2,4 (p = 0,0182).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Orkambi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione (AUC) a lumacaftor è circa due volte più elevata nei volontari adulti sani, rispetto all'esposizione nei pazienti con FC. L'esposizione a ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC. Dopo la somministrazione due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* di lumacaftor e ivacaftor in soggetti sani sono state in genere raggiunte dopo circa 7 giorni di trattamento, con un rapporto di accumulo di circa 1,9 per lumacaftor. L'esposizione a ivacaftor allo *steady-state* è inferiore rispetto a quella del Giorno 1, a causa dell'effetto di induzione del CYP3A di lumacaftor (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione orale di lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo *steady-state* (\pm DS) per AUC_{0-12 h} e C_{max} era rispettivamente 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ per lumacaftor, e rispettivamente 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ per ivacaftor. Dopo la somministrazione orale di ivacaftor da solo, a una dose di 150 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo *steady-state* (\pm DS) per AUC_{0-12 h} e C_{max} era rispettivamente 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Assorbimento

Dopo dosi orali ripetute di lumacaftor, l'esposizione a lumacaftor è aumentata generalmente in modo proporzionale alla dose nell'intervallo da 50 mg a 1000 mg ogni 24 ore. L'esposizione a lumacaftor è aumentata di circa 2,0 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, rispetto all'assunzione a digiuno. Il t_{max} mediano (intervallo) di lumacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 9,0) a stomaco pieno.

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor in associazione con lumacaftor, l'esposizione a ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 150 mg ogni 12 ore a 250 mg ogni 12 ore. L'esposizione a ivacaftor somministrato in associazione con lumacaftor è aumentata di circa 3,0 volte in caso di assunzione con alimenti contenenti grassi in volontari sani. Pertanto, lumacaftor/ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{max} mediano (intervallo) di ivacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 6,0) a stomaco pieno.

Distribuzione

Lumacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Dopo la somministrazione orale di 400 mg ogni 12 ore in pazienti con FC a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico (CV) è stato stimato rispettivamente in 23,5 l (48,7%) e 33,3 l (30,5%).

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 250 mg ogni 12 ore in associazione con lumacaftor, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico [coefficiente di variazione come percentuale (CV)] è stato stimato rispettivamente in 95,0 l (53,9%) e 201 l (26,6%).

Gli studi *in vitro* indicano che lumacaftor è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

Biotrasformazione

Lumacaftor non è ampiamente metabolizzato nell'uomo e viene per la maggior parte escreto immodificato nelle feci. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che lumacaftor è metabolizzato principalmente per ossidazione e glucuronidazione.

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un cinquantesimo della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, lumacaftor viene per la maggior parte (51%) escreto immodificato nelle feci. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di lumacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è di circa 26 ore. La clearance apparente tipica, CL/F (CV), di lumacaftor è stata stimata in 2,38 l/h (29,4%) per i pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor da solo, la maggior parte (87,8%) viene eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco immodificato. Nei soggetti sani, l'emivita di ivacaftor somministrato con lumacaftor è di circa 9 ore. La CL/F tipica (CV) di ivacaftor somministrato in associazione con lumacaftor è stata stimata in 25,1 l/h (40,5%) per i pazienti con FC.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di lumacaftor/ivacaftor per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzione epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano un'esposizione più elevata (AUC_{0-12hr} di circa il 50% e C_{max} di circa il 30%), rispetto ai soggetti sani

abbinati per caratteristiche demografiche. L'impatto di una lieve compromissione epatica (Child-Pugh Classe A, punteggio da 5 a 6) sulla farmacocinetica di lumacaftor somministrato in associazione con ivacaftor non è stato studiato, ma si prevede un aumento dell'esposizione inferiore al 50%.

Non sono stati condotti studi in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Compromissione renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con lumacaftor/ivacaftor nei pazienti con compromissione renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con lumacaftor in monoterapia, l'eliminazione di lumacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo l'8,6% della radioattività totale è stato recuperato nelle urine, con lo 0,18% come farmaco progenitore immodificato). In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con ivacaftor in monoterapia, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale recuperata). Un'analisi di farmacocinetica di popolazione della clearance rispetto alla clearance della creatinina non mostra alcuna tendenza per i soggetti con lieve e moderata compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor nei pazienti di 65 anni di età e oltre non sono state valutate.

Sesso

L'effetto del sesso sulla farmacocinetica di lumacaftor è stato valutato mediante un'analisi di farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici eseguiti con lumacaftor somministrato in associazione a ivacaftor. I risultati non indicano alcuna differenza clinicamente rilevante nei parametri farmacocinetici per lumacaftor o ivacaftor tra maschi e femmine. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

Popolazione pediatrica

Le esposizioni sono simili tra adulti e popolazione pediatrica, sulla base delle analisi (di farmacocinetica) di popolazione presentate nella Tabella 8 seguente:

Tabella 8: Esposizione media (DS) a lumacaftor e ivacaftor per fascia d'età

Fascia d'età	Dose	AUC _{ss} media di lumacaftor (DS) (µg/ml*h)	AUC _{ss} media di ivacaftor (DS) (µg/ml*h)
Pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pazienti da 12 a meno di 18 anni di età	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lumacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi specifici per valutare il potenziale fototossico di lumacaftor; tuttavia, la valutazione dei dati preclinici e clinici disponibili non suggerisce una predisposizione alla fototossicità.

Ivacaftor

Negli studi a dosi ripetute sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori (> 25, > 45 e > 35 volte rispettivamente per topi, ratti e cani) alla massima

esposizione nell'uomo di ivacaftor somministrato come Orkambi, il che indica una scarsa rilevanza clinica. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno.

Safety pharmacology

Ivacaftor ha prodotto un effetto inibitorio concentrazione-dipendente sulle correnti di coda del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG), con un IC_{15} di 5,5 μ M, rispetto alla C_{max} (1,5 μ M) per ivacaftor alla dose terapeutica per lumacaftor/ivacaftor. Tuttavia, non si è osservato alcun prolungamento del QT indotto da ivacaftor né in uno studio di telemetria sul cane a dosi singole fino a 60 mg/kg, né nelle misurazioni dell'ECG da studi con dosi ripetute, di durata fino a 1 anno, al livello di dose di 60 mg/kg/die nei cani (C_{max} dopo 365 giorni = da 36,2 a 47,6 μ M). Ivacaftor ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani, a dosi orali singole fino a 60 mg/kg. In uno studio clinico approfondito sul QT, che ha valutato lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore o lumacaftor 1000 mg una volta al giorno/ivacaftor 450 mg ogni 12 ore, non si sono osservate variazioni significative dell'intervallo QTc o della pressione arteriosa, dimostrando l'inapplicabilità di questi risultati preclinici al contesto clinico.

Gravidanza e fertilità

Ivacaftor non è risultato teratogeno quando somministrato per via orale a femmine di ratto e di coniglio gravide, durante la fase dell'organogenesi dello sviluppo fetale, a dosi pari rispettivamente a circa 7 volte (esposizione a ivacaftor e metaboliti) e 46 volte l'esposizione a ivacaftor nell'uomo alla dose terapeutica di lumacaftor/ivacaftor. Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, ivacaftor ha prodotto riduzione del peso corporeo fetale, aumento dell'incidenza di variazioni nelle costole cervicali, ipoplasia costale, costole ondulate e irregolarità dello sterno, incluse fusioni. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto a una dose di 200 mg/kg/die (con esposizioni rispettivamente circa 11 e 7 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti estrapolate dalle esposizioni del Giorno 90 a 150 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del Giorno 17 di gestazione nello studio pilota sullo sviluppo embriofetale in questa specie), somministrata alle madri prima e durante le prime fasi della gravidanza. Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili a una dose \leq 100 mg/kg/die (con esposizioni pari rispettivamente a circa 8 e 5 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti estrapolate dalle esposizioni del Giorno 90 a 100 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del Giorno 17 di gestazione nello studio sullo sviluppo embriofetale in questa specie). Passaggio transplacentare di ivacaftor è stato osservato in femmine di ratto e coniglio gravide.

Sviluppo perinatale e postnatale

Ivacaftor non ha causato difetti dello sviluppo nella prole di femmine di ratto gravide, trattate per via orale dalla gravidanza fino al parto e allo svezzamento con 100 mg/kg/die. Dosi superiori a 100 mg/kg/die hanno prodotto indici di sopravvivenza e allattamento pari rispettivamente al 92% e al 98% dei valori di controllo, oltre a riduzioni del peso corporeo della prole.

Animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati con ivacaftor a 0,32 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, quando è stato somministrato in concomitanza con lumacaftor come Orkambi. La cataratta non è stata osservata nei feti di ratto di madri trattate durante la fase di organogenesi dello sviluppo fetale, in prole di ratto esposta in una certa misura attraverso l'ingestione di latte prima dello svezzamento, o in studi di tossicità a dosi ripetute condotti con ivacaftor. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per gli esseri umani.

Lumacaftor e ivacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute che hanno previsto la somministrazione concomitante di lumacaftor e ivacaftor non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo in termini di potenziali tossicità additive e/o sinergiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa acetato succinato
Povidone (K30)
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento

Alcol polivinilico
Titanio biossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Carminio (E120)
Blu brillante FCF lacca di alluminio (E133)
Carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)

Inchiostro di stampa

Gomma lacca
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole
Ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film
3 anni

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film
4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister composto da policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/polivinilcloruro (PVC) con foglio di copertura di alluminio con supporto in carta.

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film

Confezione contenente 112 compresse rivestite con film (4 confezioni da 28 compresse rivestite con film).

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Confezione contenente 28 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenenti 56 compresse rivestite con film (2 confezioni da 28 compresse rivestite con film).

Confezioni multiple contenenti 112 compresse rivestite con film (4 confezioni da 28 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/002

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina

Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 100 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 150 mg di lumacaftor e 188 mg di ivacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato

Granulato di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orkambi granulato è indicato per il trattamento della fibrosi cistica (FC), in bambini di età pari o superiore a 2 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Orkambi deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza della mutazione *F508del* deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, in entrambi gli alleli del gene *CFTR*.

Posologia

Per le raccomandazioni posologiche standard, vedere Tabella 1.

Tabella 3: Dose raccomandata di Orkambi in pazienti di età pari o superiore a 2 anni

Età	Dose di Orkambi	Dose giornaliera totale
da 2 a 5 anni e di peso inferiore a 14 kg	Una bustina di lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg ogni 12 ore	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg
da 2 a 5 anni e di peso pari o superiore a 14 kg	Una bustina di lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg ogni 12 ore	lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg
6 anni e oltre	Per maggiori dettagli, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per Orkambi compresse	

Orkambi deve essere assunto con alimenti contenenti grassi. Un pasto o uno spuntino contenente grassi deve essere consumato subito prima o subito dopo la somministrazione della dose (vedere paragrafo 5.2).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse meno di 6 ore dall'ora della dose dimenticata, la dose prevista di Orkambi deve essere assunta con alimenti contenenti grassi. Se sono trascorse più di 6 ore, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista. Non si deve prendere una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori del CYP3A nei pazienti che stanno assumendo Orkambi. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con Orkambi in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose deve essere ridotta a una bustina (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso inferiore a 14 kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso pari o superiore a 14 kg), a giorni alterni, per la prima settimana di trattamento, per tenere conto dell'effetto di induzione allo *steady-state* di lumacaftor. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata.

Se la somministrazione di Orkambi viene interrotta per più di una settimana e poi ripresa in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose di Orkambi deve essere ridotta a una bustina (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso inferiore a 14 kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg per i pazienti di età pari o superiore a 14 kg), a giorni alterni, per la prima settimana di ripresa del trattamento. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di Orkambi nei pazienti di 65 anni di età e oltre non sono state valutate.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela nell'uso di Orkambi in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Per i pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B), si raccomanda una riduzione della dose.

Non c'è esperienza sull'uso di Orkambi in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto, dopo avere valutato i rischi e i benefici del trattamento, Orkambi deve essere usato con cautela a una dose ridotta (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Per gli aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica, vedere Tabella 2.

Tabella 4: Aggiustamenti della dose raccomandati per i pazienti con compromissione epatica

Compromissione epatica	Aggiustamento della dose	Dose giornaliera totale
Compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A)	Nessun aggiustamento della dose	<i>Per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso < 14 kg</i> lumacaftor 200 mg+ ivacaftor 250 mg <i>Per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso ≥ 14 kg</i> lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg
Compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B)	1 bustina ogni mattina e 1 bustina alla sera a giorni alterni.	<i>Per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso < 14 kg</i> Giorno 1: lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg Giorno 2: lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg <i>Per i pazienti di età di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso ≥ 14 kg</i> Giorno 1: lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg Giorno 2: lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg
Compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C)	1 bustina al giorno o con minore frequenza	<i>Per i pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso < 14 kg</i> lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg <i>Per i pazienti di età di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso ≥ 14 kg</i> lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Orkambi nei bambini al di sotto di 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Ogni bustina è solo monouso.

Tutto il contenuto della bustina di granulato deve essere miscelato con un cucchiaino (5 ml) di alimenti morbidi o liquidi, idonei per l'età dei pazienti, e consumato completamente. Alcuni esempi di alimenti morbidi comprendono pure di frutta, yogurt aromatizzato, latte o succo. Gli alimenti o i liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Una volta miscelato, il prodotto si è dimostrato stabile per un'ora e deve essere perciò ingerito entro questo periodo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con FC eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor non è efficace nei pazienti affetti da FC che hanno la mutazione *F508del* su un allele, più un secondo allele con una mutazione che prevedibilmente determina una mancanza di produzione di CFTR o che non risponde a ivacaftor *in vitro* (vedere paragrafo 5.1)

Pazienti con FC che hanno una mutazione di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC che hanno una mutazione di *gating* (di classe III) nel gene *CFTR* in un allele, con o senza la mutazione *F508del* sull'altro allele. Poiché l'esposizione a ivacaftor viene ridotta in misura molto significativa quando è somministrato in associazione a lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor non deve essere usato in questi pazienti.

Eventi respiratori

Eventi respiratori (ad es. fastidio al torace, dispnea e respirazione anomala) sono stati più comuni durante l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Eventi respiratori gravi sono stati osservati con maggiore frequenza in pazienti con percentuale del FEV₁ predetto (ppFEV₁) < 40 e possono comportare l'interruzione del medicinale. L'esperienza clinica in pazienti con ppFEV₁ < 40 è limitata e si raccomanda un monitoraggio supplementare di tali pazienti durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.8). Una riduzione transitoria del FEV₁ è stata inoltre osservata in alcuni pazienti dopo l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Non è consigliabile iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti con esacerbazione polmonare perché non c'è esperienza in merito.

Effetto sulla pressione arteriosa

Un aumento della pressione arteriosa è stato osservato in alcuni pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. Durante il trattamento, la pressione arteriosa deve essere monitorata periodicamente in tutti i pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con epatopatia avanzata

Anomalie della funzionalità epatica, inclusa epatopatia avanzata, possono essere presenti nei pazienti affetti da FC. Un peggioramento della funzionalità epatica è stato riferito nei pazienti con epatopatia avanzata. Scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale, è stato segnalato in pazienti affetti da FC con cirrosi preesistente e ipertensione portale trattati con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con epatopatia avanzata e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. Se si decide di utilizzare lumacaftor/ivacaftor, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento e la dose deve essere ridotta (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Eventi epatobiliari

Un aumento delle transaminasi è stato segnalato con frequenza comune nei pazienti con FC trattati con lumacaftor/ivacaftor. In alcuni casi, questi aumenti sono stati associati ad aumenti concomitanti della bilirubinemia totale. Gli aumenti delle transaminasi sono stati segnalati con maggiore frequenza nei pazienti pediatrici, rispetto agli adulti. Tra le coorti pediatriche di diverse età, gli aumenti delle transaminasi sono stati segnalati con maggiore frequenza nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, rispetto ai pazienti tra 6 e 11 anni di età (vedere paragrafo 4.8).

Non essendo possibile escludere un'associazione con il danno epatico, si raccomanda di eseguire valutazioni dei test della funzione epatica (ALT, AST e bilirubina) prima di iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con storia di aumenti dei livelli di ALT, AST o bilirubina, si deve considerare un monitoraggio più frequente.

In caso di un aumento significativo dell'ALT o dell'AST, con o senza aumento della bilirubina (ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma [ULN], oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN), si deve interrompere la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione

dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Interazioni con medicinali

Substrati del CYP3A

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A. La somministrazione concomitante con substrati sensibili del CYP3A o substrati del CYP3A con indice terapeutico ristretto non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace in caso di somministrazione concomitante con Orkambi (vedere paragrafo 4.5).

Forti induttori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. Pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (ad es. rifampicina, iperico [*Hypericum perforatum*]), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di lumacaftor/ivacaftor in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Cataratta

Casi di opacità non congenita del cristallino, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con lumacaftor/ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile a ivacaftor (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con lumacaftor/ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere paragrafo 4.5 per le interazioni con gli immunosoppressori.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sulla base dell'esposizione e delle dosi indicate, il profilo delle interazioni si ritiene identico per tutti i dosaggi e tutte le forme farmaceutiche.

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A, mentre ivacaftor è un debole inibitore del CYP3A quando è somministrato in monoterapia. Esiste la possibilità che altri medicinali influiscano su lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante, e che lumacaftor/ivacaftor influisca su altri medicinali.

Potenziale influenza di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor e itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, non ha influito sull'esposizione a lumacaftor, ma ha aumentato di 4,3 volte l'esposizione a ivacaftor. A causa dell'effetto di induzione di lumacaftor sul CYP3A, allo *steady-state*, non si prevede che l'esposizione netta a ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con un inibitore del CYP3A superi quella raggiunta in assenza di lumacaftor a una dose di 150 mg ogni 12 ore, la dose approvata di ivacaftor in monoterapia.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori del CYP3A in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor. Tuttavia, quando si inizia il trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti che assumono forti inibitori del CYP3A, la dose deve essere aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di moderati o deboli inibitori del CYP3A.

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha avuto un effetto minimo sull'esposizione a lumacaftor, ma ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) del 57%. Pertanto, la somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor con forti induttori del CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di moderati o deboli induttori del CYP3A.

Potenziale influenza di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali

Substrati del CYP3A

Lumacaftor è un forte induttore del CYP3A. Ivacaftor è un debole inibitore del CYP3A quando è somministrato in monoterapia. L'effetto netto della terapia con lumacaftor/ivacaftor è prevedibilmente una forte induzione del CYP3A. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor e substrati del CYP3A può ridurre l'esposizione di questi substrati (vedere paragrafo 4.4).

Substrati della P-gp

Gli studi *in vitro* indicano che lumacaftor ha il potenziale sia di inibire sia di indurre la P-gp. Inoltre, uno studio clinico condotto con ivacaftor in monoterapia ha dimostrato che ivacaftor è un debole inibitore della P-gp. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor e substrati della P-gp (ad es. digossina) può alterare l'esposizione di questi substrati.

Substrati del CYP2B6 e CYP2C

L'interazione con substrati del CYP2B6 e CYP2C non è stata studiata *in vivo*. Gli studi *in vitro* suggeriscono che lumacaftor ha il potenziale di indurre CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; tuttavia, *in vitro* è stata osservata anche l'inibizione del CYP2C8 e del CYP2C9. Inoltre, gli studi *in vitro* suggeriscono che ivacaftor può inibire il CYP2C9. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor può alterare (ossia aumentare o diminuire) l'esposizione dei substrati del CYP2C8 e del CYP2C9, ridurre l'esposizione dei substrati del CYP2C19 e ridurre sostanzialmente l'esposizione dei substrati del CYP2B6.

Potenziale di lumacaftor/ivacaftor di interagire con i trasportatori

Gli esperimenti *in vitro* mostrano che lumacaftor è un substrato per la proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). La somministrazione concomitante di Orkambi con medicinali che inibiscono la BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di lumacaftor. Lumacaftor inibisce il trasportatore di anioni organici (OAT) 1 e 3. Lumacaftor e ivacaftor sono inibitori della BCRP. La somministrazione concomitante di Orkambi con medicinali che sono substrati per il trasporto dell'OAT1/3 e della BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. Lumacaftor e ivacaftor non sono inibitori dell'OATP1B1, dell'OATP1B3 e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1 e 2. Ivacaftor non è un inibitore dell'OAT1 e dell'OAT3.

Interazioni farmacologiche accertate e altre interazioni farmacologiche potenzialmente significative

La Tabella 3 riporta l'effetto accertato o previsto di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali, o l'effetto di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor. Le informazioni riportate nella Tabella 3 derivano principalmente da studi *in vitro*. Le raccomandazioni fornite nella colonna "Commento clinico" nella Tabella 3 si basano su studi di interazione farmacologica, rilevanza clinica o interazioni previste a causa delle vie di eliminazione. Le interazioni farmacologiche di maggiore rilevanza clinica sono elencate per prime.

Tabella 3: Interazioni farmacologiche accertate e altre interazioni farmacologiche potenzialmente significative - raccomandazioni posologiche per l'uso di lumacaftor/ivacaftor con altri medicinali

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Medicinali concomitanti di maggiore rilevanza clinica		
Antiallergici: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast A causa dell'induzione di CYP3A/2C8/2C9 da parte di LUM	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose per montelukast. Si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico, come ragionevole, in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a montelukast, con possibile riduzione della sua efficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ fexofenadina A causa della potenziale induzione o inibizione della P-gp	Può essere necessario un aggiustamento della dose di fexofenadina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a fexofenadina.
Antibiotici: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di claritromicina e telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor quando si inizia il trattamento con claritromicina o telitromicina in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor. La dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una bustina al giorno per la prima settimana di trattamento con lumacaftor/ivacaftor in pazienti che stanno assumendo claritromicina o telitromicina. Si deve considerare un'alternativa a questi antibiotici, ad es. azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a claritromicina e telitromicina, con possibile riduzione della loro efficacia.

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di eritromicina	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con eritromicina.
	↓ eritromicina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	Si deve considerare un'alternativa ad eritromicina, ad es. azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a eritromicina, con possibile riduzione della sua efficacia.
Anticonvulsivanti: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte di questi anticonvulsivanti	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi anticonvulsivanti non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor e all'anticonvulsivante può essere significativamente ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di entrambi i principi attivi.
Antimicotici: itraconazolo*, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo	↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di questi antimicotici	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor quando si inizia il trattamento con questi antimicotici in pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	La dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una bustina al giorno per la prima settimana quando si inizia il trattamento lumacaftor/ivacaftor in pazienti che stanno assumendo questi antimicotici.
	↓ posaconazolo A causa dell'induzione dell'UGT da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicotici non è raccomandato. I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare possibili infezioni micotiche intercorrenti qualora tali farmaci siano necessari. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antimicotici, con possibile riduzione della loro efficacia.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
fluconazolo	↔ LUM ↑ IVA A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di fluconazolo	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose di lumacaftor/ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con fluconazolo.
	↓ fluconazolo A causa dell'induzione da parte di LUM; fluconazolo viene eliminato principalmente per escrezione renale come farmaco immodificato; tuttavia, una modesta riduzione dell'esposizione a fluconazolo è stata osservata con forti induttori	Può essere necessaria una dose più elevata di fluconazolo per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a fluconazolo, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antinfiammatori: ibuprofene	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofene A causa dell'induzione di CYP3A/2C8/2C9 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di ibuprofene per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a ibuprofene, con possibile riduzione della sua efficacia.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Antimicobatterici: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte degli antimicobatterici ↓ rifabutina A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM ↔ rifampicina, rifapentina	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicobatterici non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor viene ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di lumacaftor/ivacaftor. Può essere necessaria una dose più elevata di rifabutina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a rifabutina, con possibile riduzione della sua efficacia.
Benzodiazepine: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con queste benzodiazepine non è raccomandato. Lumacaftor/ivacaftor riduce l'esposizione a midazolam e triazolam, con riduzione della loro efficacia.
Contraccettivi ormonali: etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici	↓ etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici A causa dell'induzione di CYP3A/UGT da parte di LUM	Non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione ai contraccettivi ormonali, con possibile riduzione della loro efficacia.
Immunosoppressori: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizzati dopo il trapianto d'organo)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi immunosoppressori non è raccomandato. Lumacaftor/ivacaftor riduce l'esposizione a questi immunosoppressori, con possibile riduzione della loro efficacia. L'uso di lumacaftor/ivacaftor in pazienti sottoposti a trapianto d'organo non è stato studiato.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Inibitori della pompa protonica: esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo A causa dell'induzione del CYP3A/2C19 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi inibitori della pompa protonica per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi inibitori della pompa protonica, con possibile riduzione della loro efficacia.
Medicinali vegetali: iperico (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA A causa dell'induzione del CYP3A da parte dell'iperico	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con iperico non è raccomandato. L'esposizione a ivacaftor viene ridotta, con possibile riduzione dell'efficacia di lumacaftor/ivacaftor.
Altri medicinali concomitanti di rilevanza clinica		
Antiarritmici: digossina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digossina A causa della potenziale induzione o inibizione della P- gp	La concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e la dose deve essere titolata per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a digossina.
Anticoagulanti: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatran A causa della potenziale induzione o inibizione della P- gp	Si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico in caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor. Può essere necessario un aggiustamento della dose di dabigatran per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarin A causa della potenziale induzione o inibizione del CYP2C9 da parte di LUM	Il rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere monitorato quando si richiede la somministrazione concomitante di warfarin e lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a warfarin.

Classe del medicinale concomitante:	Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Antidepressivi:	citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina A causa dell'induzione del CYP3A/2C19 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi antidepressivi per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antidepressivi, con possibile riduzione della loro efficacia.
	bupropione	↔ LUM, IVA ↓ bupropione A causa dell'induzione del CYP2B6 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di bupropione per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a bupropione, con possibile riduzione della sua efficacia.
Corticosteroidi sistemici:	metilprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolone, prednisone A causa dell'induzione del CYP3A da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di questi corticosteroidi sistemici per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a metilprednisolone e prednisone, con possibile riduzione della loro efficacia.
H2-antagonisti:	ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina A causa della potenziale induzione o inibizione della P-gp	Può essere necessario un aggiustamento della dose di ranitidina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a ranitidina.
Ipoglicemizzanti orali:	repaglinide	↔ LUM, IVA ↓ repaglinide A causa dell'induzione del CYP3A/2C8 da parte di LUM	Può essere necessaria una dose più elevata di repaglinide per ottenere l'effetto clinico desiderato. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a repaglinide, con possibile riduzione della sua efficacia.

Nota: ↑ = aumento, ↓ = riduzione, ↔ = nessuna variazione; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

*Sulla base di studi clinici di interazione farmacologica. Tutte le altre interazioni farmacologiche riportate sono previsioni.

Falsa positività ai test delle urine per il THC

In pazienti trattati con Orkambi vi sono state segnalazioni di falsi positivi nei test di screening delle urine per il tetraidrocannabinolo (THC). Deve essere considerato un metodo di conferma alternativo per verificare i risultati.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di lumacaftor/ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali condotti con lumacaftor e ivacaftor non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, mentre effetti sono stati notati con ivacaftor solo a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di lumacaftor/ivacaftor durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con lumacaftor/ivacaftor.

Allattamento

Non è noto se lumacaftor e/o ivacaftor e metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione sia di lumacaftor sia di ivacaftor nel latte di femmine di ratto. Pertanto, il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con lumacaftor/ivacaftor tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Lumacaftor non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto. Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto. Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili a dosi ≤ 100 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ivacaftor, uno dei principi attivi di Orkambi, altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiri (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che manifestano capogiri durante il trattamento con Orkambi devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni trattati con lumacaftor/ivacaftor, negli studi combinati di fase 3 controllati verso placebo, sono state: dispnea (14,0% vs. 7,8% con placebo), diarrea (11,0% vs. 8,4% con placebo) e nausea (10,2% vs. 7,6% con placebo).

Le reazioni avverse gravi comparse in almeno lo 0,5% dei pazienti comprendevano eventi epatobiliari, ad es. aumento delle transaminasi, epatite colestatica ed encefalopatia epatica.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate dagli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane (Studi 1 e 2), nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e da uno studio controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 7), omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, sono presentate nella Tabella 4 ed elencate secondo la classificazione per sistemi e organi, frequenza e reazioni avverse. Anche le reazioni avverse osservate con ivacaftor da solo sono riportate nella Tabella 4. Le reazioni avverse sono classificate in base ai criteri di frequenza MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Reazioni avverse in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in pazienti trattati con ivacaftor da solo

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	molto comune	Nasofaringite*
	comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, rinite
Patologie vascolari	non comune	Ipertensione
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea, capogiri*
	non comune	Encefalopatia epatica†
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	Otalgia*, fastidio auricolare*, tinnito*, iperemia della membrana timpanica*, disturbo vestibolare*
	non comune	Congestione auricolare*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	Congestione nasale, dispnea, tosse produttiva, espettorato aumentato
	comune	Respirazione anomala, dolore orofaringeo, congestione sinusale*, rinorrea, eritema faringeo*
Patologie gastrointestinali	molto comune	Dolore addominale*, dolore addominale superiore, diarrea, nausea
	comune	Flatulenza, vomito
Patologie epatobiliari	comune	Aumenti delle transaminasi
	non comune	Epatite colestatica‡
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Eruzione cutanea
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	comune	Mestruazioni irregolari, dismenorrea, metrorragia, massa in sede mammaria*
	non comune	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, infiammazione della mammella*, ginecomastia*, patologia del capezzolo*, dolore del capezzolo*, oligomenorrea
Esami diagnostici	molto comune	Batteri nell'escreato*
	comune	Aumento della creatinfosfochinasi ematica
	non comune	Aumento della pressione arteriosa

*Reazioni avverse e frequenze osservate nei pazienti durante gli studi clinici con ivacaftor (un componente di Orkambi) in monoterapia.

† 1 paziente su 738

‡ 2 pazienti su 738

I dati di sicurezza derivati da 1029 pazienti di età pari o superiore a 12 anni, che erano omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* trattati con lumacaftor/ivacaftor per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane nello studio di rollover per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine (Studio 3), sono risultati simili a quelli rilevati negli studi controllati verso placebo della durata di 24 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi epatobiliari

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata dello 0,8%, 2,0% e 5,2% e dello 0,5%, 1,9% e 5,1% rispettivamente nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse correlate alle transaminasi è stata del 5,1% e del 4,6% rispettivamente nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo. Sette pazienti che avevano ricevuto lumacaftor/ivacaftor hanno manifestato eventi avversi gravi di natura epatica con aumento delle transaminasi, 3 dei quali con concomitante aumento della bilirubina totale. Dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor, i test di funzionalità epatica sono tornati ai valori iniziali o sono migliorati sostanzialmente in tutti i pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Tra 7 pazienti con cirrosi e/o ipertensione portale preesistenti, trattati con lumacaftor/ivacaftor negli studi di fase 3 controllati verso placebo, un peggioramento della funzionalità epatica con aumento di ALT, AST, bilirubina ed encefalopatia epatica è stato osservato in un paziente. L'evento si è verificato entro 5 giorni dall'inizio del trattamento e si è risolto dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Casi post-marketing di scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale, sono stati segnalati in pazienti affetti da FC con cirrosi preesistente e ipertensione portale che erano stati trattati con lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Eventi respiratori

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di reazioni avverse respiratorie (ad es. fastidio al torace, dispnea e respirazione anomala) è stata del 26,3% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 17,0% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di questi eventi è stata più comune nei pazienti con FEV₁ più basso prima del trattamento. Circa tre quarti degli eventi sono iniziati durante la prima settimana di trattamento e nella maggior parte dei pazienti gli eventi si sono risolti senza interruzione della terapia. La maggior parte degli eventi è stata di lieve o moderata severità, non grave e non ha comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante uno studio clinico di fase 3b in aperto, della durata di 24 settimane (Studio 5), in 46 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con malattia polmonare avanzata (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ media pari a 29,1 al basale (intervallo: da 18,3 a 42,0)], l'incidenza di eventi respiratori è stata del 65,2%. Nel sottogruppo di 28 pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose completa di lumacaftor/ivacaftor (2 compresse ogni 12 ore), l'incidenza è stata del 71,4%, mentre nei 18 pazienti che avevano iniziato il trattamento a una dose ridotta di lumacaftor/ivacaftor (1 compressa ogni 12 ore per un periodo fino a 2 settimane e poi aumentata alla dose completa), l'incidenza è stata del 55,6%. Dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con lumacaftor/ivacaftor alla dose completa, un paziente ha avuto un evento respiratorio grave, in tre pazienti la dose è stata successivamente ridotta e tre pazienti hanno interrotto il trattamento. Non sono stati osservati eventi respiratori gravi, riduzioni o interruzioni della dose nei pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose dimezzata (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie mestruali

Durante gli Studi 1 e 2, l'incidenza di eventi di anomalie mestruali combinati (amenorrea, dismenorrea, menorragia, mestruazioni irregolari, metrorragia, oligomenorrea e polimenorrea) è stata del 9,9% nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor e dell'1,7% in quelle trattate con placebo. Questi eventi mestruali si sono verificati con maggiore frequenza nel sottogruppo di pazienti che assumevano contraccettivi ormonali (25,0%) rispetto alle pazienti che non li assumevano (3,5%) (vedere paragrafo 4.5). La maggior parte di queste reazioni è stata di lieve o moderata severità e non grave. Nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor, circa due terzi di queste reazioni si sono risolte e la durata mediana è stata di 10 giorni.

Aumento della pressione arteriosa

Durante gli Studi 1 e 2, reazioni avverse correlate ad un aumento della pressione arteriosa (ad es. ipertensione, aumento della pressione arteriosa) sono state segnalate nello 0,9% (7/738) dei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in nessun paziente del gruppo placebo.

Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente 114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,1 mmHg e 1,8 mmHg. Nei pazienti che avevano ricevuto il placebo (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente 114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,9 mmHg.

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 3,4% e dell'1,5% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto all'1,6% e allo 0,5% nei pazienti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Dati di sicurezza sono stati valutati in 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni, in 161 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studi 6, 7 e 8) e in 194 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da FC, omozigoti per la mutazione *F508del* e trattati con lumacaftor/ivacaftor negli studi clinici. I pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati inclusi negli Studi 1 e 2.

Il profilo di sicurezza in questi pazienti pediatrici è generalmente coerente con quello riscontrato nei pazienti adulti. Le ulteriori reazioni avverse osservate nello Studio 6 sono riportate nella Tabella 4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate per i pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 11 anni Eventi epatobiliari

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 6), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata del 5,3%, 8,8% e 19,3%. Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. La somministrazione di lumacaftor/ivacaftor è stata mantenuta, o ripresa con esito positivo dopo la sospensione, in tutti i pazienti che avevano registrato aumenti delle transaminasi, eccetto in 1 paziente, che ha interrotto definitivamente il trattamento.

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, in 204 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (Studio 7), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata dell'1,0%, 4,9% e 12,6%, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, e del 2,0%, 3,0% e 7,9% nei pazienti trattati con placebo. Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. Due pazienti nel gruppo lumacaftor/ivacaftor e due pazienti nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi.

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, in 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (Studio 8), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata dell'8,3% (5/60), 11,7% (7/60) e 15,0% (9/60). Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. Tre pazienti hanno interrotto definitivamente il trattamento con lumacaftor/ivacaftor a causa di aumenti delle transaminasi.

Eventi respiratori

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane (Studio 6), condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (ppFEV₁ media pari a 91,4 al basale), l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 6,9% (4/58).

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane (Studio 7), condotto in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni (ppFEV₁ media pari a 89,8 al basale),

l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 18,4% nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e del 12,9% nei pazienti trattati con placebo. Una riduzione della ppFEV₁ all'inizio della terapia è stata osservata durante valutazioni spirometriche seriali post-dose. La variazione assoluta da prima della dose a da 4 a 6 ore post-dose è stata pari a -7,7 il Giorno 1 e a -1,3 il Giorno 15 nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. La riduzione post-dose si è risolta entro la Settimana 16.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di lumacaftor/ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

Gli eventi avversi che si sono verificati con un'incidenza maggiore di $\geq 5\%$ nel periodo di somministrazione della dose sovraterapeutica, rispetto al periodo di somministrazione della dose terapeutica, sono stati cefalea, eruzione cutanea generalizzata e aumento delle transaminasi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX30

Meccanismo d'azione

La proteina CFTR è un canale del cloruro presente sulla superficie delle cellule epiteliali in diversi organi. La mutazione *F508del* influisce sulla proteina CFTR in vari modi, principalmente causando un difetto dell'elaborazione e del trafficking cellulare, che riduce la quantità di CFTR sulla superficie della cellula. La piccola quantità di *F508del*-CFTR che raggiunge la superficie della cellula ha una bassa probabilità di apertura del canale (*gating* del canale difettoso). Lumacaftor è un correttore di CFTR, che agisce direttamente su *F508del*-CFTR per migliorarne l'elaborazione e il trafficking cellulare, aumentando così la quantità di CFTR funzionale sulla superficie della cellula. Ivacaftor è un potenziatore di CFTR, che favorisce l'aumento del trasporto di cloruro potenziando la probabilità di apertura del canale (o *gating*) della proteina CFTR sulla superficie della cellula. L'effetto combinato di lumacaftor e ivacaftor è un aumento della quantità e della funzione di *F508del*-CFTR sulla superficie della cellula, con conseguente aumento del trasporto di ioni cloruro. Gli esatti meccanismi mediante i quali lumacaftor migliora l'elaborazione e il trafficking cellulare di *F508del*-CFTR e mediante i quali ivacaftor potenzia *F508del*-CFTR non sono noti.

Effetti farmacodinamici

Effetti sulla concentrazione del cloruro nel sudore

Le variazioni del cloruro nel sudore in risposta a lumacaftor da solo o in associazione con ivacaftor sono state valutate in uno studio clinico di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni. In questo studio, 10 pazienti (omozigoti per la mutazione *F508del*-CFTR) hanno completato il trattamento con lumacaftor da solo a una dose di 400 mg ogni 12 ore per 28 giorni, seguito dall'aggiunta di ivacaftor 250 mg una volta ogni 12 ore per ulteriori 28 giorni, mentre 25 pazienti (omozigoti o eterozigoti per *F508del*) hanno completato il trattamento con il placebo. La differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg ogni 12 ore da solo e il placebo, valutata come variazione media del cloruro nel sudore dal basale al Giorno 28, è risultata statisticamente significativa a -8,2 mmol/l (IC al 95%: -14, -2). La differenza di trattamento tra l'associazione di lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e il placebo, valutata come

variazione media del cloruro nel sudore dal basale al Giorno 56, è risultata statisticamente significativa a -11 mmol/l (IC al 95%: -18, -4).

Nello Studio 7 (vedere Efficacia e sicurezza clinica), condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* di età compresa tra 6 e 11 anni, la differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta alla Settimana 24 rispetto al placebo, è stata -24,9 mmol/l (p nominale < 0,0001). La differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta media al Giorno 15 e alla Settimana 4 rispetto al placebo, è stata -20,8 mmol/l (IC al 95%: -23,4, -18,2; p nominale < 0,0001). Nello Studio 8 in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del-CFTR* di età compresa tra 2 e 5 anni, la variazione assoluta media all'interno del gruppo del cloruro nel sudore, dal basale alla Settimana 24, è stata pari a -31,7 mmol/l (IC al 95%: -35,7, -27,6). Inoltre, la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dalla Settimana 24 alla Settimana 26, dopo il periodo di washout di 2 settimane (per valutare la risposta in assenza di trattamento) è stata pari a un aumento di 33,0 mmol/l (IC al 95%: 28,9, 37,1; p nominale < 0,0001), il che rappresenta un ritorno al basale dopo il washout. Alla Settimana 24, il 16% dei bambini ha avuto una riduzione del cloruro nel sudore al di sotto di 60 mmol/l, e nessuno al di sotto di 30 mmol/l.

Variazioni del FEV₁

Le variazioni della ppFEV₁ in risposta a lumacaftor da solo o in associazione con ivacaftor sono state valutate anche nello studio di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni. La differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg ogni 12 ore da solo e il placebo, valutata come variazione media assoluta della ppFEV₁, è stata di -4,6 punti percentuali (IC al 95%: -9,6, 0,4) dal basale al Giorno 28, di 4,2 punti percentuali (IC al 95%: -1,3, 9,7) dal basale al Giorno 56 e di 7,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,6, 12,8; statisticamente significativa) dal Giorno 28 al Giorno 56 (in seguito all'aggiunta di ivacaftor alla monoterapia con lumacaftor).

Riduzione della frequenza cardiaca.

Durante gli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane, la massima diminuzione della frequenza cardiaca media di 6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale è stata osservata il Giorno 1 e il Giorno 15, circa 4-6 ore dopo la somministrazione. In questi studi, dopo il Giorno 15, la frequenza cardiaca non è stata monitorata nel periodo successivo alla somministrazione. Dalla Settimana 4, prima della somministrazione, la variazione della frequenza cardiaca media era compresa tra 1 e 2 bpm al di sotto del basale fra i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor. La percentuale di pazienti con valori di frequenza cardiaca < 50 bpm durante il trattamento è stata dell'11% per i pazienti che ricevevano lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 4,9% dei pazienti che ricevevano il placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in pazienti con FC di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

L'efficacia di lumacaftor/ivacaftor in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1108 pazienti con FC clinicamente stabili, nei quali 737 pazienti sono stati randomizzati al gruppo lumacaftor/ivacaftor e trattati con questa associazione. I pazienti in entrambi gli studi sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore, lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore, oppure placebo. I pazienti hanno assunto il farmaco in studio con alimenti contenenti grassi per 24 settimane, in aggiunta alle terapie prescritte per la FC (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica). I pazienti provenienti da questi studi erano eleggibili per l'ingresso in uno studio di estensione in cieco.

Lo Studio 1 ha valutato 549 pazienti con FC, di età pari o superiore a 12 anni (età media 25,1 anni) con percentuale di FEV₁ predetto (ppFEV₁) allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,7 al basale [intervallo: da 31,1 a 94,0]). Lo Studio 2 ha valutato 559 pazienti, di età pari o superiore a 12 anni (età

media 25,0 anni) con ppFEV₁ allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,5 al basale [intervallo: da 31,3 a 99,8]). I pazienti con anamnesi positiva per colonizzazione con organismi quali *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano 3 o più test della funzione epatica anomali (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 volte l'ULN o bilirubina totale \geq 2 volte l'ULN) sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta rispetto al basale della ppFEV₁ alla settimana 24. Altre variabili di efficacia comprendevano la variazione relativa rispetto al basale della ppFEV₁, la variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC, la variazione assoluta rispetto al basale nel dominio respiratorio del CFQ-R, la percentuale di pazienti che raggiungevano una variazione relativa \geq 5% rispetto al basale della ppFEV₁ alla settimana 24 e il numero di esacerbazioni polmonari (incluse quelle che hanno richiesto ricovero ospedaliero o terapia antibiotica e.v.) fino alla settimana 24.

In entrambi gli studi, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (Tabella 5). Il miglioramento medio della ppFEV₁ ha avuto un'insorgenza rapida (Giorno 15) ed è stato sostenuto durante tutte le 24 settimane di trattamento. Al Giorno 15, la differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e placebo per la variazione media assoluta (IC al 95%) della ppFEV₁, rispetto al basale, è stata di 2,51 punti percentuali negli Studi 1 e 2 combinati ($p < 0,0001$). Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, gravità della malattia, sesso e regione geografica. Gli studi di fase 3 condotti con lumacaftor/ivacaftor hanno incluso 81 pazienti con ppFEV₁ $<$ 40 al basale. La differenza di trattamento in questo sottogruppo è stata paragonabile a quella osservata nei pazienti con ppFEV₁ \geq 40. Alla Settimana 24, la differenza di trattamento tra lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e placebo per la variazione media assoluta (IC al 95%) della ppFEV₁, rispetto al basale, negli Studi 1 e 2 combinati è stata di 3,39 punti percentuali ($p = 0,0382$) per i pazienti con ppFEV₁ $<$ 40 e di 2,47 punti percentuali ($p < 0,0001$) per i pazienti con ppFEV₁ \geq 40.

Tabella 5: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello Studio 1 e nello Studio 2*

		Studio 1		Studio 2		Combinati (Studio 1 e Studio 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ogni 12 h / IVA 250 mg ogni 12 h (n = 369)
Variazione assoluta della ppFEV₁ alla Settimana 24 (punti percentuali)	Differenza di trattamento	-	2,41 (p = 0,0003) [†]	-	2,65 (p = 0,0011) [†]	-	2,55 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	-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)
Variazione relativa della ppFEV₁ alla Settimana 24 (%)	Differenza di trattamento	-	4,15 (p = 0,0028) [†]	-	4,69 (p = 0,0009) [†]	-	4,4 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	-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)
Variazione assoluta dell'IMC alla Settimana 24 (kg/m²)	Differenza di trattamento	-	0,13 (p = 0,1938)	-	0,36 (p < 0,0001) [†]	-	0,24 (p = 0,0004)
	Variazione all'interno del gruppo	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)
Variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R alla Settimana 24 (punti)	Differenza di trattamento	-	1,5 (p = 0,3569)	-	2,9 (p = 0,0736)	-	2,2 (p = 0,0512)
	Variazione all'interno del gruppo	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)
Percentuale di pazienti con variazione relativa ≥ 5% della ppFEV₁ alla Settimana 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Odds ratio	-	1,43 (p = 0,1208)	-	1,90 (p = 0,0032)	-	1,66 (p = 0,0013)
Numero di esacerbazioni polmonari fino alla Settimana 24	n. di eventi (tasso per 48 settimane)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rapporto tra tassi	-	0,66 (p = 0,0169)	-	0,57 (p = 0,0002)	-	0,61 (p < 0,0001)

*In ogni studio è stata eseguita una procedura di test gerarchici all'interno di ogni braccio di trattamento attivo, per gli endpoint primari e secondari, rispetto al placebo; per la significatività statistica a ogni fase era richiesto un valore, $p \leq 0,0250$ e tutti i test precedenti dovevano inoltre soddisfare questo livello di significatività.

[†]Indica la significatività statistica confermata nella procedura di test gerarchici.

Alla settimana 24, la percentuale di pazienti rimasti liberi da esacerbazioni polmonari è risultata significativamente più elevata per i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al placebo. Nell'analisi combinata, il rapporto tra tassi delle esacerbazioni fino alla settimana 24 nei soggetti trattati con lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore; n = 369) era pari a 0,61 ($p < 0,0001$), rappresentando una riduzione del 39% rispetto al placebo. Il tasso di eventi per anno, annualizzato a 48 settimane, è stato pari a 0,70 nel gruppo lumacaftor/ivacaftor e a 1,14 nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha ridotto significativamente il rischio di esacerbazioni che richiedevano ricovero ospedaliero del 61% (rapporto tra tassi = 0,39, $p < 0,0001$; tasso di eventi per 48 settimane 0,17 per lumacaftor/ivacaftor e 0,45 per il placebo) e ha ridotto le esacerbazioni che richiedevano trattamento con antibiotici per via endovenosa del 56% (rapporto tra tassi = 0,44, $p < 0,0001$; tasso di eventi per 48 settimane 0,25 per lumacaftor/ivacaftor e 0,58 per il placebo). Questi risultati non sono stati considerati statisticamente significativi nell'ambito della gerarchia di test per i singoli studi.

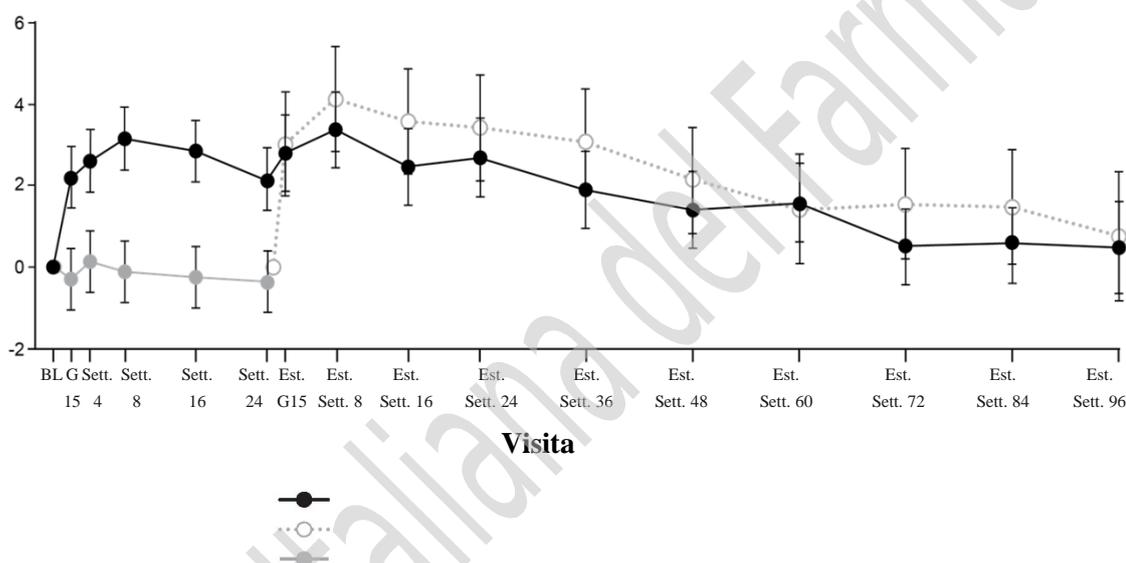
Studio di rollover per la sicurezza e l'efficacia a lungo termine

Lo Studio 3 era uno studio di rollover di estensione di fase 3 multicentrico, a gruppi paralleli, condotto in pazienti con FC, che comprendeva pazienti di età pari o superiore a 12 anni provenienti dallo Studio 1 e dallo Studio 2. Il disegno di questo studio di estensione intendeva valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 1108 pazienti che hanno

ricevuto qualsiasi trattamento nello Studio 1 o nello Studio 2, 1029 (93%) sono stati dosati e hanno ricevuto il trattamento attivo (lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore o lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore) nello Studio 3 per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane (ossia fino a un totale di 120 settimane). L'analisi di efficacia primaria di questo studio di estensione ha incluso i dati fino alla settimana 72 dello Studio 3, con un'analisi di sensibilità che includeva dati fino alla settimana 96 dello Studio 3.

I pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello Studio 1 o nello Studio 2 hanno evidenziato un effetto che è stato mantenuto rispetto al valore basale dopo un ulteriore periodo di 96 settimane per l'intera durata dello Studio 3. Nei pazienti che sono passati dal placebo al trattamento attivo sono state rilevate variazioni simili a quelle osservate nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello Studio 1 o nello Studio 2 (vedere Tabella 5). I risultati derivati dallo Studio 3 sono riportati nella Figura 1 e nella Tabella 6.

Figura 1. Variazione assoluta rispetto al basale della percentuale di FEV₁ predetto a ciascuna visita†



† Dagli Studi 1, 2 e 3.

Tabella 6: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello Studio 3*

Basale ed endpoint	Pazienti passati dal placebo a lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 176)**		Lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 369)†	
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%) Valore p	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%) Valore p
ppFEV ₁ basale‡	60,2 (14,7)		60,5 (14,1)	
Variazione assoluta rispetto al basale di ppFEV₁ (punti percentuali)				
Settimana 72 di estensione	(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254	(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Settimana 96 di estensione	(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495	(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231

Basale ed endpoint	Pazienti passati dal placebo a lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 369)†		
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p
Variazione relativa rispetto al basale di ppFEV₁ (%)						
Settimana 72 di estensione		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Settimana 96 di estensione		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
IMC basale (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)						
Settimana 72 di estensione		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Settimana 96 di estensione		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
CFQ-R basale	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Punteggio (punti) nel dominio respiratorio‡						
Variazione assoluta del punteggio (punti) del dominio respiratorio della scala CFQ-R						
Settimana 72 di estensione		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Settimana 96 di estensione		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Numero di esacerbazioni polmonari (eventi) ** † ***						
Numero di eventi per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Numero di eventi necessitanti di ricovero per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Numero di eventi necessitanti di antibiotici per via endovenosa per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 sett.)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Un totale pari all'82% (421 su 516 pazienti eleggibili) ha completato le 72 settimane dello studio; il 42% ha completato 96 settimane. La maggioranza dei pazienti ha interrotto il trattamento per motivi diversi da questioni di sicurezza.

** Nei pazienti che sono passati dagli Studi 1 e 2 (dal gruppo placebo al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata di 96 settimane al massimo. La presentazione del gruppo di dosaggio lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è coerente con la posologia raccomandata.

*** Il tasso di eventi per anno paziente è stato annualizzato a 48 settimane.

† Nei pazienti che sono passati dagli Studi 1 e 2 (dal gruppo lumacaftor/ivacaftor al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata di 120 settimane al massimo. La presentazione del gruppo di dosaggio lumacaftor 400 mg ogni 12 ore /ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è coerente con la posologia raccomandata.

‡ Il basale per i pazienti del gruppo placebo passati al gruppo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è stato il basale dello Studio 3. Il basale per i pazienti del gruppo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore /ivacaftor 250 mg ogni 12 ore è stato il basale degli Studi 1 e 2.

Studio nei pazienti con FC eterozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo Studio 4 era uno studio di fase 2 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, condotto in 125 pazienti con FC di età pari o superiore a 18 anni che avevano una ppFEV₁ di 40-90 inclusi e che presentano la mutazione *F508del* su un allele, più un secondo allele con una mutazione che prevedibilmente causa una mancanza di produzione di CFTR o un CFTR che non risponde a ivacaftor *in vitro*.

I pazienti sono stati trattati con lumacaftor/ivacaftor (n = 62) o placebo (n = 63) in aggiunta alle terapie prescritte per la FC. L'endpoint primario era il miglioramento della funzione polmonare, determinato dalla variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale al Giorno 56. Il trattamento con lumacaftor/ivacaftor non ha prodotto un miglioramento significativo, rispetto al placebo, della ppFEV₁ in pazienti con FC eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (differenza di trattamento 0,60 [p = 0,5978]) e nessun miglioramento significativo dell'IMC o del peso (vedere paragrafo 4.4).

Studi clinici in pazienti con FC di età compresa tra 6 e 11 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo Studio 7 era uno studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, condotto in 204 pazienti affetti da FC di età compresa tra 6 e 11 anni (età media: 8,8 anni). Lo Studio 7 ha valutato soggetti con indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 alla visita di screening iniziale (LCI_{2,5} media 10,28 al basale [intervallo: da 6,55 a 16,38]) e ppFEV₁ ≥ 70 allo screening (ppFEV₁ media 89,8 al basale [intervallo: da 48,6 a 119,6]). I pazienti sono stati trattati con lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore (n = 103) o placebo (n = 101) in aggiunta alle terapie prescritte per la FC. I pazienti che presentavano 2 o più test della funzione epatica anomali (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 volte l'ULN), ALT o AST > 5 volte l'ULN o bilirubina totale > 2 volte l'ULN sono stati esclusi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione assoluta dell'LCI_{2,5} dal basale fino alla Settimana 24. Gli endpoint secondari chiave comprendevano la variazione assoluta media rispetto al basale del cloruro nel sudore al Giorno 15 e alla Settimana 4 e alla Settimana 24 (vedere Effetti farmacodinamici), la variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC alla Settimana 24, la variazione assoluta rispetto al basale nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla Settimana 24. Questi risultati sono riportati nella Tabella 7 seguente.

Tabella 7: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello Studio 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg ogni 12 ore (n = 103)
Endpoint primario			
Variazione assoluta dell'indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}) dal basale fino alla Settimana 24	Differenza di trattamento	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Endpoint secondari chiave*			
Variazione assoluta dell'IMC alla Settimana 24 (kg/m²)	Differenza di trattamento	–	0,11 (p=0,2522)
	Variazione all'interno del gruppo	0,27 (p = 0,0002)	0,38 (p < 0,0001)
Variazione assoluta del punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla Settimana 24 (punti)	Differenza di trattamento	–	2,5 (p = 0,0628)
	Variazione all'interno del gruppo	3,0 (p = 0,0035)	5,5 (p < 0,0001)

* Lo studio comprendeva endpoint secondari chiave e altri endpoint secondari.

Anche la percentuale del FEV₁ predetto è stata valutata come altro endpoint secondario clinicamente significativo. Nei pazienti del gruppo lumacaftor/ivacaftor, la differenza di trattamento per la variazione assoluta della ppFEV₁ dal basale fino alla Settimana 24 è stata pari a 2,4 (p = 0,0182).

Studio 8: Studio di sicurezza e tollerabilità in pazienti pediatrici con FC di età compresa tra 2 e 5 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo Studio 8 ha valutato 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni allo screening (età media al basale 3,7 anni). In base al peso allo screening, ai pazienti è stato somministrato granulato miscelato ad alimenti ogni 12 ore, a una dose di lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granulato, per i pazienti di peso inferiore a 14 kg (n = 19), o lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg, per i pazienti di peso pari o superiore a 14 kg (n = 41), per 24 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC prescritte. Al fine di valutare gli effetti in assenza di trattamento, i pazienti sono stati sottoposti a una visita di follow-up dopo un periodo di washout di 2 settimane.

Gli endpoint secondari comprendevano la variazione assoluta rispetto al basale del cloruro nel sudore dalla Settimana 24 alla Settimana 26 (vedere Effetti farmacodinamici), oltre agli endpoint elencati nella Tabella 8. La rilevanza clinica dell'entità di queste variazioni nei bambini da 2 a 5 anni affetti da fibrosi cistica non è stata determinata chiaramente nel trattamento a più lungo termine.

Tabella 8: Riassunto degli outcome secondari nello Studio 8

Endpoint secondari*	LUM/IVA
Variazione assoluta rispetto al basale dell'indice di massa corporea (IMC)	n = 57 0,27 IC al 95%: 0,07, 0,47; p = 0,0091
Variazione assoluta rispetto al basale dello z-score dell'IMC per età	n = 57 0,29 IC al 95%: 0,14, 0,45; p = 0,0003
Variazione assoluta rispetto al basale del peso (kg)	n = 57 1,4 IC al 95%: 1,2, 1,7; p < 0,0001
Variazione assoluta rispetto al basale dello z-score del peso per età	n = 57 0,26 IC al 95%: 0,15%, 0,38; p < 0,0001
Variazione assoluta rispetto al basale della statura (cm)	n = 57 3,6 IC al 95%: 3,3%, 3,9; p < 0,0001
Variazione assoluta rispetto al basale dello z-score della statura per età	n = 57 0,09 IC al 95%: 0,02, 0,15; p = 0,0104
Variazione assoluta rispetto al basale dei livelli elastasi-1 fecale (FE-1) (µg/g)**	n = 35 52,6 IC al 95%: 22,5, 82,7; p = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 IC al 95%: -1,17, 0,02; p = 0,0559

Nota: I valori p nella tabella sono nominali.

* Per gli endpoint elencati, la variazione assoluta rispetto al basale è la variazione assoluta media dal basale alla Settimana 24.

** Tutti i pazienti avevano insufficienza pancreatica al basale. Tre dei 48 pazienti che presentavano valori di elastasi-1 fecale < 100 µg/g al basale hanno conseguito un livello ≥ 200 µg/g alla Settimana 24.

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Orkambi in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione (AUC) a lumacaftor è circa due volte più elevata nei volontari adulti sani, rispetto all'esposizione nei pazienti con FC. L'esposizione a ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC. Dopo la somministrazione due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo *steady-state* di lumacaftor e ivacaftor in soggetti sani sono state in genere raggiunte dopo circa 7 giorni di trattamento, con un rapporto di accumulo di circa 1,9 per lumacaftor. L'esposizione a ivacaftor allo *steady-state* è inferiore rispetto a quella del Giorno 1, a causa dell'effetto di induzione del CYP3A di lumacaftor (vedere paragrafo 4.5).

Dopo la somministrazione orale di lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo *steady-state* (\pm DS) per AUC_{0-12 h} e C_{max} era rispettivamente 198 (64,8) µg·h/ml e 25,0 (7,96) µg/ml per lumacaftor, e rispettivamente 3,66 (2,25) µg·h/ml e 0,602 (0,304) µg/ml per ivacaftor. Dopo la somministrazione orale di ivacaftor da solo, a una dose di 150 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo *steady-state* (\pm DS) per AUC_{0-12 h} e C_{max} era rispettivamente 9,08 (3,20) µg·h/ml e 1,12 (0,319) µg/ml.

Assorbimento

Dopo dosi orali ripetute di lumacaftor, l'esposizione a lumacaftor è aumentata generalmente in modo proporzionale alla dose nell'intervallo da 50 mg a 1000 mg ogni 24 ore. L'esposizione a lumacaftor è aumentata di circa 2,0 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, rispetto all'assunzione a digiuno. Il t_{max} mediano (intervallo) di lumacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 9,0) a stomaco pieno.

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor in associazione con lumacaftor, l'esposizione a ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 150 mg ogni 12 ore a 250 mg ogni 12 ore. L'esposizione a ivacaftor somministrato in associazione con lumacaftor è aumentata di circa 3,0 volte in caso di assunzione con alimenti contenenti grassi in volontari sani. Pertanto, lumacaftor/ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{max} mediano (intervallo) di ivacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 6,0) a stomaco pieno.

Distribuzione

Lumacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Dopo la somministrazione orale di 400 mg ogni 12 ore in pazienti con FC a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico (CV) è stato stimato rispettivamente in 23,5 l (48,7%) e 33,3 l (30,5%).

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 250 mg ogni 12 ore in associazione con lumacaftor, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico [coefficiente di variazione come percentuale (CV)] è stato stimato rispettivamente in 95,0 l (53,9%) e 201 l (26,6%).

Gli studi *in vitro* indicano che lumacaftor è un substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP).

Biotrasformazione

Lumacaftor non è ampiamente metabolizzato nell'uomo e viene per la maggior parte escreto immodificato nelle feci. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che lumacaftor è metabolizzato principalmente per ossidazione e glucuronidazione.

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un cinquantesimo della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale, lumacaftor viene per la maggior parte (51%) escreto immodificato nelle feci. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di lumacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è di circa 26 ore. La clearance apparente tipica, CL/F (CV), di lumacaftor è stata stimata in 2,38 l/h (29,4%) per i pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor da solo, la maggior parte (87,8%) viene eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco immodificato. Nei soggetti sani, l'emivita di ivacaftor somministrato con lumacaftor è di circa 9 ore. La CL/F tipica (CV) di ivacaftor somministrato in associazione con lumacaftor è stata stimata in 25,1 l/h (40,5%) per i pazienti con FC.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di lumacaftor/ivacaftor per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzione epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano un'esposizione più elevata (AUC_{0-12hr} di circa il 50% e C_{max} di circa il 30%), rispetto ai soggetti sani

abbinati per caratteristiche demografiche. L'impatto di una lieve compromissione epatica (Child-Pugh Classe A, punteggio da 5 a 6) sulla farmacocinetica di lumacaftor somministrato in associazione con ivacaftor non è stato studiato, ma si prevede un aumento dell'esposizione inferiore al 50%.

Non sono stati condotti studi in pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con moderata insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Compromissione renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con lumacaftor/ivacaftor nei pazienti con compromissione renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con lumacaftor in monoterapia, l'eliminazione di lumacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo l'8,6% della radioattività totale è stato recuperato nelle urine, con lo 0,18% come farmaco progenitore immodificato). In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con ivacaftor in monoterapia, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale recuperata). Un'analisi di farmacocinetica di popolazione della clearance rispetto alla clearance della creatinina non mostra alcuna tendenza per i soggetti con lieve e moderata compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor nei pazienti di 65 anni di età e oltre non sono state valutate.

Sesso

L'effetto del sesso sulla farmacocinetica di lumacaftor è stato valutato mediante un'analisi di farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici eseguiti con lumacaftor somministrato in associazione a ivacaftor. I risultati non indicano alcuna differenza clinicamente rilevante nei parametri farmacocinetici per lumacaftor o ivacaftor tra maschi e femmine. Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

Popolazione pediatrica

Le esposizioni sono simili tra adulti e popolazione pediatrica, sulla base delle analisi (di farmacocinetica) di popolazione presentate nella Tabella 9 seguente:

Tabella 9: Esposizione media (DS) a lumacaftor e ivacaftor per fascia d'età

Fascia d'età	Dose	AUC _{ss} media di lumacaftor (DS) (µg/ml*h)	AUC _{ss} media di ivacaftor (DS) (µg/ml*h)
Pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso inferiore a 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg bustina ogni 12 ore	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni e di peso pari o superiore a 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg bustina ogni 12 ore	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pazienti da 12 a meno di 18 anni di età	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lumacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della

riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati condotti studi specifici per valutare il potenziale fototossico di lumacaftor; tuttavia, la valutazione dei dati preclinici e clinici disponibili non suggerisce una predisposizione alla fototossicità.

Ivacaftor

Negli studi a dosi ripetute sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori (> 25, > 45 e > 35 volte rispettivamente per topi, ratti e cani) alla massima esposizione nell'uomo di ivacaftor somministrato come Orkambi, il che indica una scarsa rilevanza clinica. I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno.

Safety pharmacology

Ivacaftor ha prodotto un effetto inibitorio concentrazione-dipendente sulle correnti di coda del gene umano ether-à-go-go-correlato (hERG), con un IC_{15} di 5,5 μ M, rispetto alla C_{max} (1,5 μ M) per ivacaftor alla dose terapeutica per lumacaftor/ivacaftor. Tuttavia, non si è osservato alcun prolungamento del QT indotto da ivacaftor né in uno studio di telemetria sul cane a dosi singole fino a 60 mg/kg, né nelle misurazioni dell'ECG da studi con dosi ripetute, di durata fino a 1 anno, al livello di dose di 60 mg/kg/die nei cani (C_{max} dopo 365 giorni = da 36,2 a 47,6 μ M). Ivacaftor ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani, a dosi orali singole fino a 60 mg/kg. In uno studio clinico approfondito sul QT, che ha valutato lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore o lumacaftor 1000 mg una volta al giorno/ivacaftor 450 mg ogni 12 ore, non si sono osservate variazioni significative dell'intervallo QTc o della pressione arteriosa, dimostrando l'inapplicabilità di questi risultati preclinici al contesto clinico.

Gravidanza e fertilità

Ivacaftor non è risultato teratogeno quando somministrato per via orale a femmine di ratto e di coniglio gravide, durante la fase dell'organogenesi dello sviluppo fetale, a dosi pari rispettivamente a circa 7 volte (esposizione a ivacaftor e metaboliti) e 46 volte l'esposizione a ivacaftor nell'uomo alla dose terapeutica di lumacaftor/ivacaftor. Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, ivacaftor ha prodotto riduzione del peso corporeo fetale, aumento dell'incidenza di variazioni nelle costole cervicali, ipoplasia costale, costole ondulate e irregolarità dello sterno, incluse fusioni. Non è nota la significatività di questi risultati per gli esseri umani.

Ivacaftor ha alterato gli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto a una dose di 200 mg/kg/die (con esposizioni rispettivamente circa 11 e 7 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti estrapolate dalle esposizioni del Giorno 90 a 150 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del Giorno 17 di gestazione nello studio pilota sullo sviluppo embriofetale in questa specie), somministrata alle madri prima e durante le prime fasi della gravidanza. Non sono stati osservati effetti sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive maschili e femminili a una dose \leq 100 mg/kg/die (con esposizioni pari rispettivamente a circa 8 e 5 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti estrapolate dalle esposizioni del Giorno 90 a 100 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del Giorno 17 di gestazione nello studio sullo sviluppo embriofetale in questa specie). Passaggio transplacentare di ivacaftor è stato osservato in femmine di ratto e coniglio gravide.

Sviluppo perinatale e postnatale

Ivacaftor non ha causato difetti dello sviluppo nella prole di femmine di ratto gravide, trattate per via orale dalla gravidanza fino al parto e allo svezzamento con 100 mg/kg/die. Dosi superiori a 100 mg/kg/die hanno prodotto indici di sopravvivenza e allattamento pari rispettivamente al 92% e al 98% dei valori di controllo, oltre a riduzioni del peso corporeo della prole.

Animali giovani

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati con ivacaftor a 0,32 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, quando è stato somministrato in concomitanza con lumacaftor come Orkambi. La cataratta non è stata

osservata nei feti di ratto di madri trattate durante la fase di organogenesi dello sviluppo fetale, in prole di ratto esposta in una certa misura attraverso l'ingestione di latte prima dello svezzamento, o in studi di tossicità a dosi ripetute condotti con ivacaftor. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per gli esseri umani.

Lumacaftor e ivacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute che hanno previsto la somministrazione concomitante di lumacaftor e ivacaftor non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo in termini di potenziali tossicità additive e/o sinergiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa acetato succinato
Povidone (K30)
Sodio laurilsolfato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Una volta miscelata, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Orkambi granulato è confezionato in una bustina in pellicola di alluminio accoppiato [polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE)].

Confezione da 56 bustine (contiene 4 singole custodie da 14 bustine ciascuna).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1059/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, la seguente attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di sicurezza post-autorizzativo (PASS) Il richiedente deve condurre uno studio osservazionale a lungo termine della durata di 5 anni con lumacaftor/ivacaftor in pazienti con fibrosi cistica, comprendente anche endpoint microbiologici e clinici (ad es. esacerbazioni), secondo un protocollo approvato. Il richiedente deve presentare analisi annuali, da dicembre 2017 a dicembre 2020, e il CSR finale entro dicembre 2021.</p>	CSR finale dicembre 2021
<p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES) Sulla base del protocollo concordato, il richiedente deve condurre uno studio di efficacia a lungo termine per confrontare la progressione della malattia tra i bambini affetti da FC omozigoti per la mutazione <i>F508del CFTR</i> e di età compresa fra 2 e 5 anni al momento dell'inizio del trattamento con Orkambi, rispetto alla progressione della malattia tra la coorte abbinata concomitante di bambini affetti da FC mai sottoposti a trattamento con Orkambi, in aggiunta alla coorte storica longitudinale.</p>	Analisi ad interim: Dicembre 2022 Relazione finale Dicembre 2025