

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 × 7,6 × 4,9 mm) con "1V125" stampato con inchiostro nero su un lato.

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Comprese rosa di forma ovale (dimensioni 14 × 8,4 × 6,8 mm) con "2V125" stampato con 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 regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*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, in entrambi gli alleli del gene *CFTR*, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato.

Posologia

Tabella 1: Raccomandazioni posologiche in pazienti di età pari o superiore a 6 anni

Età	Dosaggio	Dose (ogni 12 ore)	
		Mattina	Sera
da 6 a < 12 anni	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 compresse	2 compresse
12 anni e oltre	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 compresse	2 compresse

I pazienti possono iniziare il trattamento in qualsiasi giorno della settimana. Questo medicinale 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 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 di CYP3A

Nei pazienti che stanno assumendo Orkambi, nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori di CYP3A, non è necessario alcun adeguamento della dose. Tuttavia, in pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A, quando si inizia il trattamento, per la prima settimana, la dose deve essere ridotta a una compressa al giorno di trattamento, per tenere conto dell'effetto di induzione allo stato stazionario (*steady-state*) di lumacaftor. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare secondo la dose giornaliera raccomandata (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Inizio del trattamento in pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A

Età	Dosaggio	1 ^a settimana di trattamento	Dalla 2 ^a settimana in poi
da 6 a < 12 anni	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 compressa al giorno	Dall'8° giorno in poi la somministrazione deve essere alla dose giornaliera raccomandata
12 anni e oltre	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg		

In pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A, se il trattamento viene interrotto per più di una settimana e poi ripreso, per la prima settimana di ripresa del trattamento la dose deve essere ridotta a una compressa al giorno (vedere Tabella 2). Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario alcun adeguamento della dose. In pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Non c'è esperienza sull'uso del medicinale in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto, in pazienti con compromissione epatica severa, 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 adeguamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Adeguamenti della dose raccomandati per i pazienti con compromissione epatica moderata o severa

Età	Dosaggio	Dose giornaliera totale			
		Moderata (Child-Pugh Classe B)		Severa (Child-Pugh Classe C)	
		Mattina	Sera	Mattina	Sera
da 6 a < 12 anni	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 compresse	1 compressa	1 compressa o con minore frequenza*	1 compressa o con minore frequenza*
12 anni e oltre	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg				

* L'intervallo di somministrazione deve essere modificato in funzione della risposta clinica e della tollerabilità; la frequenza può essere ridotta sia per la dose della mattina che per quella della sera.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Orkambi nei bambini al di sotto di 1 anno non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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, *in vitro*, non risponde a ivacaftor (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.

Lumacaftor/ivacaftor non deve essere usato in questi pazienti, poiché l'esposizione a ivacaftor viene ridotta in misura molto significativa quando è somministrato in associazione a lumacaftor.

Reazioni avverse respiratorie

Le reazioni avverse respiratorie (ad es. fastidio al torace, dispnea, broncospasmo e respirazione anomala) sono state più comuni durante l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Eventi respiratori gravi sono stati osservati con maggiore frequenza in pazienti con percentuale del volume espiratorio forzato in 1 secondo previsto ($ppFEV_1$) < 40 e possono comportare l'interruzione del medicinale. In pazienti con $ppFEV_1$ < 40, l'esperienza clinica è limitata e si raccomanda un monitoraggio supplementare di tali pazienti durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.8). In alcuni pazienti dopo l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor, è stata inoltre osservata una riduzione transitoria del FEV_1 . In pazienti con esacerbazione polmonare, non è consigliabile iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor perché non c'è esperienza in merito.

Effetto sulla pressione arteriosa

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

Pazienti con malattia epatica avanzata

Nei pazienti affetti da FC possono essere presenti anomalie della funzionalità epatica, inclusa malattia epatica avanzata. Nei pazienti con malattia epatica avanzata, è stato osservato un peggioramento della funzionalità epatica. In pazienti affetti da FC con cirrosi preesistente e ipertensione portale trattati con lumacaftor/ivacaftor, è stato osservato scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale. Nei pazienti con malattia epatica avanzata, lumacaftor/ivacaftor deve essere utilizzato con cautela 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).

Reazioni avverse epatobiliari

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

Poiché non è possibile escludere un'associazione con la lesione del fegato, si raccomanda di eseguire prove di funzionalità 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 una storia di aumenti dei livelli di ALT, AST o bilirubina, si deve considerare un monitoraggio più frequente.

In caso di aumento significativo di ALT o di 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 e/o itterizia clinica), si deve interrompere la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor e monitorare attentamente le prove di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Deve essere eseguita un'indagine approfondita delle potenziali cause e i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare la progressione clinica. 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).

Depressione

Depressione (inclusi ideazione suicidaria e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti

con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidari o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

Interazioni con medicinali

Substrati di CYP3A

Lumacaftor è un potente induttore di CYP3A. Non è raccomandata la somministrazione concomitante con substrati sensibili di CYP3A o substrati di CYP3A con indice terapeutico ristretto (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).

Induttori potenti di CYP3A

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

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda cautela nell'uso di lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Cataratte

In pazienti pediatriche trattate con lumacaftor/ivacaftor e, in monoterapia, con ivacaftor, sono stati osservati casi di opacità non congenita del cristallino, senza impatto sulla visione. 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 pediatriche che iniziano il trattamento con lumacaftor/ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Pazienti sottoposti a trapianto di 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.

Contenuto di 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 potente induttore di CYP3A, mentre ivacaftor è un debole inibitore di CYP3A quando è somministrato in monoterapia. In caso di somministrazione concomitante, esiste la possibilità che altri medicinali influiscano su lumacaftor/ivacaftor, e che lumacaftor/ivacaftor influisca su altri medicinali.

Potenziale influenza di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor

Inibitori di CYP3A

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

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

In caso di uso concomitante di moderati o deboli inibitori di CYP3A, non si raccomanda alcun adeguamento della dose.

Induttori di CYP3A

La somministrazione concomitante di lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un forte induttore di 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 di CYP3A non è raccomandata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Potenziale influenza di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali

Substrati di CYP3A

Lumacaftor è un potente induttore di CYP3A. Ivacaftor è un debole inibitore di CYP3A quando è somministrato in monoterapia. L'effetto netto della terapia con lumacaftor/ivacaftor è prevedibilmente una potente induzione di CYP3A. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor e substrati di CYP3A può ridurre l'esposizione a 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 di CYP2B6 e CYP2C

L'interazione con substrati di 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 di CYP2C8 e di CYP2C9. Inoltre, gli studi *in vitro* suggeriscono che ivacaftor può inibire CYP2C9. Di conseguenza, l'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor può alterare (ossia aumentare o diminuire) l'esposizione dei substrati di CYP2C8 e di CYP2C9, ridurre l'esposizione dei substrati di CYP2C19 e ridurre sostanzialmente l'esposizione dei substrati di CYP2B6.

Potenziale interazione di lumacaftor/ivacaftor con i trasportatori

Gli esperimenti *in vitro* mostrano che lumacaftor è un substrato per la proteina di resistenza del cancro della mammella (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 OAT1/3 e per

BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. Lumacaftor e ivacaftor non sono inibitori di OATP1B1, OATP1B3 e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1 e 2. Ivacaftor non è un inibitore di OAT1 e di OAT3.

Interazioni accertate e altre interazioni potenzialmente significative

La Tabella 4 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 4 derivano principalmente da studi *in vitro*. Le raccomandazioni fornite nella colonna "Commento clinico" della Tabella 4 si basano su studi di interazione, rilevanza clinica o interazioni previste dovute alle vie di eliminazione. Le interazioni di maggiore rilevanza clinica sono elencate per prime.

Tabella 4: Interazioni accertate e altre interazioni 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 Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8/2C9 causata da LUM	Non si raccomanda alcun adeguamento della dose per montelukast. In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor, si deve effettuare un opportuno e ragionevole monitoraggio clinico. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a montelukast, con possibile riduzione della sua efficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ fexofenadina Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessario un adeguamento della dose di fexofenadina. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a fexofenadina.
Antibiotici:		
claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da claritromicina e telitromicina	In pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor, quando si inizia il trattamento con claritromicina o telitromicina, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo		
	Effetto	Commento clinico
	↓ claritromicina, telitromicina Dovuto all'induzione di CYP3A da parte di LUM	In pazienti che stanno assumendo claritromicina o telitromicina, per la prima settimana di trattamento con lumacaftor/ivacaftor, la dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una compressa al giorno. 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.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da eritromicina	In caso di somministrazione concomitante con eritromicina, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.
	↓ eritromicina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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 Dovuto all'induzione di CYP3A causata da questi anticonvulsivanti	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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 Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da questi antimicotici	In pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor, quando si inizia il trattamento con questi antimicotici, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
	↓ itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	In pazienti che stanno assumendo questi antimicotici, quando si inizia il trattamento con lumacaftor/ivacaftor, la dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una compressa al giorno per la prima settimana.
	↓ posaconazolo Dovuto all'induzione di UGT causata da LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicotici non è raccomandato. Qualora tali medicinali fossero necessari, i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per rilevare possibili infezioni micotiche intercorrenti. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antimicotici, con possibile riduzione della loro efficacia.
fluconazolo	↔ LUM ↑ IVA Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da fluconazolo	In caso di somministrazione concomitante con fluconazolo, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.
	↓ fluconazolo Dovuto all'induzione causata da LUM; fluconazolo viene eliminato principalmente per escrezione renale come farmaco immodificato; tuttavia, una modesta riduzione dell'esposizione a fluconazolo è stata osservata con potenti induttori	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di fluconazolo. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a fluconazolo, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antinfiammatori:		
ibuprofene	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofene Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8/2C9 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di ibuprofene. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a ibuprofene, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antimicobatterici:		

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Dovuto all'induzione di CYP3A causata dagli antimicobatterici	
	↓ rifabutina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	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. Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di rifabutina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a rifabutina, con possibile riduzione della sua efficacia.
	↔ rifampicina, rifapentina	
Benzodiazepine:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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 Dovuto all'induzione di CYP3A/UGT causata da LUM	In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor, non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione ai contraccettivi ormonali, con possibile riduzione della loro efficacia.
Immunosoppressori:		
ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↔ LUM, IVA	

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
(utilizzati dopo il trapianto di organo)	↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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. In pazienti sottoposti a trapianto d'organo, l'uso di lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato.
Inibitori della pompa protonica:		
esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo Dovuto all'induzione di CYP3A/2C19 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi inibitori della pompa protonica. 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 Dovuto all'induzione di CYP3A causata dall'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 Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, la concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e la dose deve essere titolata. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a digossina.
Anticoagulanti:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ dabigatran Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor, si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico. Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessario un adeguamento della dose di dabigatran. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a dabigatran.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ warfarin Dovuto alla potenziale induzione o inibizione di CYP2C9 causata da LUM	Quando si richiede la somministrazione concomitante di warfarin e lumacaftor/ivacaftor, il rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere monitorato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a warfarin.
Antidepressivi:		
citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralina Dovuto all'induzione di CYP3A/2C19 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi antidepressivi. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antidepressivi, con possibile riduzione della loro efficacia.
bupropione	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropione Dovuto all'induzione di CYP2B6 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di bupropione. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a bupropione, con possibile riduzione della sua efficacia.
Corticosteroidi sistemici:		
metilprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednisolone, prednisone Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi corticosteroidi sistemici. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a metilprednisolone e prednisone, con possibile riduzione della loro efficacia.
H2-antagonisti:		
ranitidina	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ ranitidina Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessario un adeguamento della dose di ranitidina. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a ranitidina.

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
Ipoglicemizzanti orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di repaglinide. 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. Tutte le altre interazioni riportate sono previsioni.

Falsa positività ai test delle urine per il tetraidrocannabinolo

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

Dati limitati mostrano che ivacaftor e lumacaftor sono escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti di lumacaftor e/o ivacaftor sulla fertilità negli esseri umani. 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 (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 e 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 scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono dispnea (14,0%), diarrea (11,0%) e nausea (10,2%).

Le reazioni avverse gravi comprendevano eventi epatobiliari, ad es., aumento delle transaminasi (0,5%), epatite colestatica (0,3%) ed encefalopatia epatica (0,1%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate dagli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane (studi 809-103 e 809-104), 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 meno di 12 anni (studio 809-109), omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, sono presentate nella Tabella 5 ed elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Anche le reazioni avverse osservate con ivacaftor in monoterapia sono riportate nella Tabella 5. Le reazioni avverse sono classificate sulla base dei 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 5: Reazioni avverse in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in pazienti trattati con ivacaftor, in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	molto comune	Nasofaringite*
	comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, rinite
Disturbi psichiatrici	non nota	Depressione
Patologie vascolari	non comune	Ipertensione
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea, capogiri*
	non comune	Encefalopatia epatica [†]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	Dolore all'orecchio*, 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 della faringe*, broncospasmo
Patologie gastrointestinali	molto comune	Dolore addominale*, dolore addominale superiore, diarrea, nausea
	comune	Flatulenza, vomito
Patologie epatobiliari	comune	Aumenti delle transaminasi

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
	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 mammaria*, ginecomastia*, patologia del capezzolo*, dolore del capezzolo*, oligomenorrea
Esami diagnostici	molto comune	Batteri nell'escreato*
	comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
	non comune	Pressione arteriosa aumentata

* Reazioni avverse e frequenze osservate nei pazienti durante gli studi clinici con ivacaftor in monoterapia.

[†] 1 paziente su 738

[‡] 2 pazienti su 738

I dati di sicurezza ottenuti da 1.029 pazienti di età pari o superiore a 12 anni, che erano omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* trattati, nello studio di rollover (*rollover study*) per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine (studio 809-105), con lumacaftor/ivacaftor per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane 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

Reazioni avverse epatobiliari

Durante gli studi 809-103 e 809-104, l'incidenza dei valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo, è stata, rispettivamente, dello 0,8%, 2,0% e 5,2% e dello 0,5%, 1,9% e 5,1%. 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. Sette pazienti che avevano ricevuto lumacaftor/ivacaftor hanno manifestato reazioni avverse gravi di natura epatica con aumento delle transaminasi, 3 delle quali con concomitante aumento della bilirubina totale. In tutti i pazienti, dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor, le prove di funzionalità epatica sono tornate ai valori iniziali o sono migliorate sostanzialmente (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi di fase 3 controllati verso placebo, tra 7 pazienti con cirrosi e/o ipertensione portale preesistenti, trattati con lumacaftor/ivacaftor, in un paziente è stato osservato un peggioramento della funzionalità epatica con aumento di ALT, AST, bilirubina ed encefalopatia epatica. 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).

In pazienti affetti da FC, con cirrosi preesistente e ipertensione portale, che erano stati trattati con lumacaftor/ivacaftor, successivamente all'immissione in commercio sono stati segnalati casi di scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse respiratorie

Durante gli studi 809-103 e 809-104, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di reazioni avverse respiratorie (ad es. fastidio al torace, dispnea, broncospasmo e respirazione anormale) è stata del 26,3% rispetto al 17,0% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di queste reazioni avverse 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 delle reazioni avverse 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 809-011 [parte B]), in 46 pazienti di età pari o superiore a 12 anni con malattia polmonare avanzata ($ppFEV_1 < 40$) [$ppFEV_1$ media pari a 29,1 al basale (intervallo: da 18,3 a 42,0)], l'incidenza di reazioni avverse respiratorie 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 con una dose ridotta di lumacaftor/ivacaftor (1 compressa ogni 12 ore per un periodo fino a 2 settimane e poi aumentata fino 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 una reazione avversa respiratoria grave, in tre pazienti la dose è stata successivamente ridotta e tre pazienti hanno interrotto il trattamento. Nei pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose dimezzata, non sono state osservate reazioni avverse respiratorie gravi, riduzioni o interruzioni della dose (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie mestruali

Durante gli studi 809-103 e 809-104, nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di anomalie mestruali combinate (amenorrea, dismenorrea, menorragia, mestrualizzazioni irregolari, metrorragia, oligomenorrea e polimenorrea) è stata del 9,9% 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 809-103 e 809-104, reazioni avverse correlate ad un aumento della pressione arteriosa (ad es. ipertensione, pressione arteriosa aumentata) 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 della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, rispetto al basale. Nei pazienti che avevano ricevuto il placebo (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente 114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, rispetto al basale.

Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, 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% rispetto all'1,6% e allo 0,5% nei pazienti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, sono stati valutati i dati di sicurezza di lumacaftor/ivacaftor in 46 pazienti di età compresa tra 1 e meno di 2 anni (studio 809-122), in 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (studio 809-115), in 161 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studi 809-011 e 809-109) 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. I pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati inclusi negli studi 809-103 e 809-104.

In questi pazienti pediatrici il profilo di sicurezza complessivo è generalmente coerente con quello riscontrato nei pazienti adulti. Nella popolazione pediatrica, sono specificamente segnalate poche reazioni avverse selezionate al farmaco.

I dati di sicurezza a lungo termine, ottenuti in 57 pazienti di età pari e superiore a 2 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, trattati in uno studio di rollover (*rollover study*) di estensione della durata di 96 settimane (studio 809-116) sono risultati generalmente coerenti con quelli derivati dallo studio precedente della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (studio 809-115) e con i dati di sicurezza nei pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.

I dati sulla sicurezza a lungo termine, ottenuti in 239 pazienti di età pari e superiore a 6 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (studio 809-110), in uno studio di rollover (*rollover study*) di estensione della durata di 96 settimane sono risultati generalmente coerenti con quelli derivati dagli studi precedenti della durata di 24 settimane, condotti in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studio 809-011 e studio 809-109).

Descrizione di reazioni avverse selezionate per i pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni

Reazioni avverse 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 meno di 12 anni (studio 809-011), 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. In tutti i pazienti che avevano registrato aumenti delle transaminasi, la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor è stata mantenuta, o ripresa con esito positivo dopo la sospensione, eccetto in 1 paziente, che ha interrotto il trattamento.

Durante lo studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, in 204 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studio 809-109), nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, 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%, 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 il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi.

Reazioni avverse respiratorie

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane (studio 809-011), condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 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 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane (studio 809-109), condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (ppFEV₁ media pari a 89,8 al basale), nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 18,4% e del 12,9% nei pazienti trattati con placebo. All'inizio della terapia è stata osservata una riduzione della ppFEV₁ durante le valutazioni spirometriche seriali post-dose. Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor la variazione assoluta da prima della dose a da 4 a 6 ore post-dose è stata pari a -7,7 il 1° giorno e a -1,3 il 15° giorno. La riduzione post-dose si è risolta entro la 16^a settimana.

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

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

Le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore di $\geq 5\%$ nel periodo di somministrazione della dose sovraterapeutica, rispetto al periodo di somministrazione della dose terapeutica, sono state 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*), 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*), 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*) di *F508del*-CFTR e mediante i quali ivacaftor potenzia *F508del*-CFTR non sono noti.

Effetti farmacodinamici

Effetti sulla concentrazione del cloruro nel sudore

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, sono state valutate le variazioni del cloruro nel sudore in risposta al solo lumacaftor o in associazione con ivacaftor. In questo studio, 10 pazienti (omozigoti per la mutazione *F508del*-CFTR) hanno completato il trattamento con solo lumacaftor a una dose di 400 mg ogni 12 ore, per 28 giorni, seguito dall'aggiunta di ivacaftor 250 mg 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 solo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore 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 809-109 (vedere Efficacia e sicurezza clinica), condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, la differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta alla 24^a settimana, è stata $-24,9$ mmol/l (p nominale $< 0,0001$) rispetto al placebo. La differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta media al 15^o giorno e alla 4^a settimana, è stata $-20,8$ mmol/l (IC al 95%: $-23,4, -18,2$; p nominale $< 0,0001$) rispetto al placebo.

Variazioni del FEV₁

In pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni, le variazioni della ppFEV₁ in risposta al solo lumacaftor o in associazione con ivacaftor sono state valutate anche nello studio di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo. 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 56° giorno e di 7,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,6, 12,8; statisticamente significativa) dal 26° giorno al 56° giorno (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 4^a settimana, fra i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, prima della somministrazione, la variazione della frequenza cardiaca media era compresa tra 1 e 2 bpm al di sotto del basale. Durante il trattamento, la percentuale di pazienti con valori di frequenza cardiaca < 50 bpm è stata dell'11% per i pazienti che ricevevano lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 4,9% dei pazienti che ricevevano il placebo.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio clinico approfondito sul QT, che ha valutato lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore e 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.

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

In pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, è stata valutata l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1.108 pazienti con FC clinicamente stabili, nei quali 737 pazienti sono stati randomizzati al gruppo lumacaftor/ivacaftor e trattati con questa associazione. In entrambi gli studi, i pazienti 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 809-103 ha valutato 549 pazienti con FC, di età pari o superiore a 12 anni (età media 25,1 anni) con percentuale del FEV₁ previsto (ppFEV₁) allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,7 al basale [intervallo: da 31,1 a 94,0]). Lo studio 809-104 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 prove di laboratorio della funzione epatica anomali (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN) sono stati esclusi.

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

In entrambi gli studi, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (vedere Tabella 6). Il miglioramento medio della ppFEV₁ ha avuto un'insorgenza rapida (15° giorno) ed è stato sostenuto durante tutte le 24 settimane di trattamento. Al 15° giorno, 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 è stata di 2,51 punti percentuali negli studi 809-103 e 809-104 combinati ($p < 0,0001$) rispetto al basale. 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, rispetto al basale, ppFEV₁ < 40. La differenza di trattamento in questo sottogruppo è stata paragonabile a quella osservata nei pazienti con ppFEV₁ ≥ 40. Alla 24^a settimana, 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 809-103 e 809-104 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 6: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello studio 809-103 e nello studio 809-104*

		Studio 809-103		Studio 809-104		Combinati (studio 809-103 e studio 809-104)	
		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 24^a settimana (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 24^a settimana (%)	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 24^a settimana (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 24^a settimana	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 della ppFEV₁ ≥ 5% alla 24^a settimana	%	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 24^a settimana	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, per gli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*), è stata eseguita una procedura di test gerarchici all'interno di ogni braccio di trattamento attivo, 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 24^a settimana, la percentuale di pazienti rimasti liberi da esacerbazioni polmonari è risultata significativamente più elevata per i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al placebo.

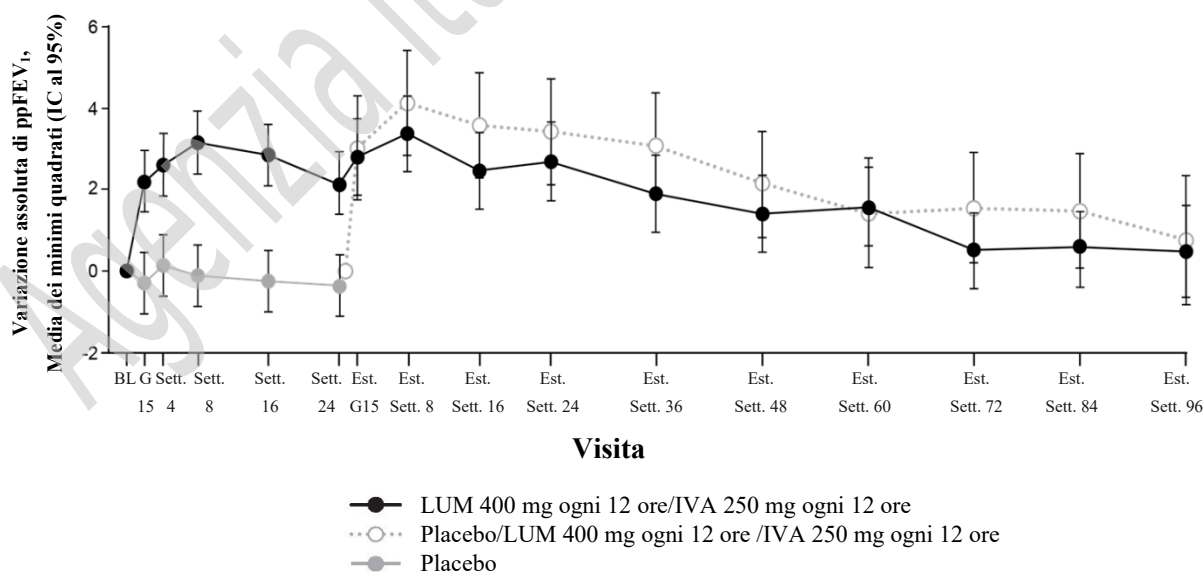
Nell'analisi combinata, il rapporto tra tassi delle esacerbazioni fino alla 24^a settimana nei soggetti trattati con lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore; n = 369) era pari a 0,61 (p < 0,0001), rappresentando una riduzione del 39% rispetto al placebo. Il tasso di eventi 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 del 56% le esacerbazioni che richiedevano trattamento con antibiotici per via endovenosa (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 (rollover study) per la sicurezza e l'efficacia a lungo termine

Lo studio 809-105 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 809-103 e dallo studio 809-104. Il disegno di questo studio di estensione intendeva valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 1.108 pazienti che nello studio 809-103 o nello studio 809-104 hanno ricevuto qualsiasi trattamento, 1.029 (93%) sono stati dosati e hanno ricevuto, nello studio 809-105, 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) 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 includeva i dati fino alla 72^a settimana dello studio 809-105, con un'analisi di sensibilità che includeva dati fino alla 96^a settimana dello studio 809-105.

Nello studio 809-103 o nello studio 809-104, i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor 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 809-105. Nei pazienti che sono passati dal placebo al trattamento attivo sono state osservate variazioni simili a quelle osservate nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-103 o nello studio 809-104 (vedere Tabella 6). I risultati derivati dallo studio 809-105 sono riportati nella Figura 1 e nella Tabella 7.

Figura 1. Variazione assoluta della percentuale del FEV₁ previsto a ciascuna visita, rispetto al basale[†]



[†] Dagli studi 809-103, 809-104 e 809-105.

Tabella 7: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-105*

Basale ed obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	Pazienti passati al placebo 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 di ppFEV₁ rispetto al basale (punti percentuali)						
72 ^a settimana di estensione		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
96 ^a settimana di estensione		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Variazione relativa di ppFEV₁ (%) rispetto al basale						
72 ^a settimana di estensione		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
96 ^a settimana di estensione		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
IMC (BMI - kg/m²) al basale‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variazione assoluta dell'IMC (BMI - kg/m²) rispetto al basale						
72 ^a settimana di estensione		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,00 01		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,000 1
96 ^a settimana di estensione		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,00 01		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,000 1

Basale ed obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	Pazienti passati al placebo 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
CFQ-R al basale Punteggio relativo al dominio respiratorio‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Variazione assoluta del punteggio della scala CFQ-R relativa al dominio respiratorio						
72 ^a settimana di estensione		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,000 1
96 ^a settimana 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 settimane)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Numero di eventi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 settimane)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Numero di eventi che hanno richiesto antibiotici per via endovenosa per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 settimane)		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 809-103 e 809-104 (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 809-103 e 809-104 (dal gruppo lumacaftor/ivacaftor al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata al massimo di 120 settimane. 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 3809-105 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 809-103 e 809-104.

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

Lo studio 809-102 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'obiettivo primario (*primary endpoint*) era il miglioramento della funzione polmonare, determinato dalla variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale al 56° giorno. In pazienti con FC eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor non ha prodotto un miglioramento significativo della ppFEV₁, rispetto al placebo, (differenza di trattamento 0,60 [p = 0,5978]) e nessun miglioramento significativo dell'IMC (BMI) o del peso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici in pazienti con FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 809-109 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 meno di 12 anni (età media: 8,8 anni). Lo studio 809-109 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 prove di funzionalità epatica anormali (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'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia era la variazione assoluta dell'LCI_{2,5} dal basale fino alla 24^a settimana. Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) chiave comprendevano la variazione assoluta media rispetto al basale del cloruro nel sudore al 15° giorno e alla 4^a settimana e alla 24^a settimana (vedere Effetti farmacodinamici), la variazione assoluta dell'IMC (BMI) alla 24^a settimana, la variazione assoluta rispetto al basale nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla 24^a settimana rispetto al basale. Questi risultati sono riportati nella Tabella 8 seguente.

Tabella 8: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello studio 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg ogni 12 ore (n = 103)
Obiettivo primario (<i>primary endpoint</i>)			
Variazione assoluta dell'indice di clearance polmonare (LCI_{2,5}) dal basale fino alla 24^a settimana	Differenza di trattamento	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Obiettivi secondari (<i>secondary endpoints</i>) chiave*			
Variazione assoluta dell'IMC (BMI) alla 24^a settimana (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 24^a settimana	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 obiettivi secondari (*secondary endpoints*) chiave e altri obiettivi secondari.

Anche la percentuale del FEV₁ previsto è stata valutata come altro obiettivo secondario (*secondary endpoint*) clinicamente significativo. Nei pazienti del gruppo lumacaftor/ivacaftor, la differenza di

trattamento per la variazione assoluta della ppFEV₁ dal basale fino alla 24^a settimana è stata pari a 2,4 (p = 0,0182).

I pazienti con FC di età pari e superiore a 6 anni provenienti dallo studio 809-011 e dallo studio 809-109 sono stati inclusi in uno studio di rollover (*rollover study*) di estensione di fase 3 multicentrico (studio 809-110). Questo studio di estensione è stato concepito per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 262 pazienti che nello studio 809-011 o nello studio 809-109 hanno ricevuto qualsiasi trattamento a 239 (91%) è stato somministrato il trattamento attivo (i pazienti da 6 a meno di 12 anni di età hanno ricevuto lumacaftor 200 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore; i pazienti di età pari o superiore a 12 anni hanno ricevuto lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore) nello studio di estensione per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane (ossia fino a un totale di 120 settimane) (vedere paragrafo 4.8). I risultati secondari di efficacia e il tasso di eventi di esacerbazione polmonare per anno paziente sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-110

Basale ed obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	Pazienti passati al placebo lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC al 95%)
	n = 101		n = 128	
LCI_{2,5} al basale^{‡**}	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Variazione assoluta dell'LCI rispetto al basale_{2,5}				
96 ^a settimana di estensione		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
IMC (BMI - kg/m²) al basale[‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)				
96 ^a settimana di estensione		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Punteggio relativo al dominio respiratorio del CFQ-R, al basale[‡]	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Variazione assoluta del punteggio della scala CFQ-R relativa al dominio respiratorio				
96 ^a settimana di estensione		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

Tabella 9: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-110

Basale ed obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	Pazienti passati al placebo lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC al 95%)	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC al 95%)
Numero di esacerbazioni polmonari (eventi) (FAS e ROS nello studio 809-109)†				
Numero di eventi per anno paziente (IC al 95%)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Soggetti trattati con placebo nello studio 809-109 (n = 96) e passati al trattamento attivo con LUM/IVA nello studio di estensione (P-L/I). Soggetti trattati con LUM/IVA in uno dei due studi precedenti [studio 809-011 (n = 49) o studio 809-109 (n = 94)] e che hanno continuato il trattamento attivo con LUM/IVA nello studio di estensione (L/I-L/I).

‡ Il basale per entrambi i gruppi (P-L/I e L/I-L/I) era quello dello studio 809-011 e dello studio 809-109 (studi precedenti) e l'n corrispondente si riferisce al set per l'analisi negli studi precedenti.

** Il sottostudio LCI comprendeva 117 soggetti nel gruppo L/I-L/I e 96 soggetti nel gruppo P-L/I.

† FAS = Full Analysis Set (set per l'analisi completa) (n = 103) comprende i soggetti che hanno ricevuto L/I nello studio 809-109 e nello studio 809-110, valutati nell'arco del periodo di studio cumulativo per L/I; ROS = Set Rollover (n = 96) comprende i soggetti che hanno ricevuto il placebo nello studio 809-109 e L/I nello studio 809-110, valutati nell'arco dell'attuale periodo di studio per lo studio 809-110.

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. In soggetti sani, dopo la somministrazione due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario (*steady-state*) di lumacaftor e ivacaftor sono state in genere raggiunte dopo circa 7 giorni di trattamento, con un rapporto di accumulo di circa 1,9 per lumacaftor. Allo stato stazionario (*steady-state*) l'esposizione a ivacaftor è inferiore rispetto a quella del 1° giorno, a causa dell'effetto di induzione di 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, allo stato stazionario (*steady-state*) (\pm DS) la media 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 in monoterapia, a una dose di 150 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo stato stazionario (*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. In caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, l'esposizione a lumacaftor è aumentata di circa 2,0 volte rispetto all'assunzione a digiuno. A stomaco pieno il T_{max} mediano (intervallo) di lumacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 9,0).

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 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. In pazienti con FC a stomaco pieno, dopo la somministrazione orale di 400 mg ogni 12 ore, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico [coefficiente di variazione in percentuale (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 (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 della mammella (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 immodificato. L'emivita terminale apparente è di circa 26 ore. Per i pazienti con FC, la clearance apparente tipica, CL/F (CV), di lumacaftor è stata stimata in 2,38 l/h (29,4%).

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor in monoterapia, dopo conversione metabolica la maggior parte (87,8%) viene eliminata con le feci. 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. Per i pazienti con FC, la CL/F tipica (CV) di ivacaftor somministrato in associazione con lumacaftor è stata stimata in 25,1 l/h (40,5%).

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

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

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con lumacaftor/ivacaftor. 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 nelle urine). Per i soggetti con lieve e moderata compromissione renale, un'analisi di farmacocinetica di popolazione della clearance rispetto alla clearance della creatinina non mostra alcuna tendenza (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei pazienti di 65 anni di età e oltre, la sicurezza e l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor 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 adeguamento della dose sulla base del sesso.

Popolazione pediatrica

Sulla base delle analisi (di farmacocinetica) di popolazione presentate nella Tabella 10, le esposizioni sono simili tra adulti e popolazione pediatrica.

Tabella 10: Esposizione media (DS) a lumacaftor e ivacaftor per fascia d'età

Fascia d'età	Dose	AUC_{ss} media di lumacaftor (DS) (µg·h/ml)	AUC_{ss} media di ivacaftor (DS) (µg·h/ml)
Pazienti da 6 a <12 anni di età	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pazienti da 12 a <18 anni di età	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pazienti di età pari o superiore a 18 anni	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	198 (64,8)	3,66 (2,25)

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.

Sicurezza farmacologica

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 (vedere paragrafo 5.1).

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 90° giorno a 100 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del 17° giorno 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 (con esposizioni pari a circa 4 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, in base alle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti). 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

Polivinile alcool
Titanio diossido (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Carminio (E120)
Blu brillante FCF (E133)
Carminio d'indaco (E132)

Inchiostro di stampa

Gomma lacca
Ferro ossido nero (E172)
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca concentrata

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 (4 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Confezioni multiple contenenti 112 (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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015
Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2020

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orkambi 75 mg/94 mg granulato in bustina

Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina

Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orkambi 75 mg/94 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 75 mg di lumacaftor e 94 mg di ivacaftor.

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 pazienti di età pari o superiore a 1 anno omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*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, in entrambi gli alleli del gene *CFTR*, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato.

Tabella 1: Raccomandazioni posologiche in pazienti di età pari o superiore a 1 anno

Età	Peso	Dosaggio	Dose (ogni 12 ore)	
			Mattina	Sera
da 1 a < 2 anni	da 7 kg a < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 bustina	1 bustina
	da 9 kg a < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 bustina	1 bustina
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 bustina	1 bustina
da 2 a 5 anni	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 bustina	1 bustina
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 bustina	1 bustina
6 anni e oltre	Per maggiori dettagli, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto per Orkambi compresse			

I pazienti possono iniziare il trattamento in qualsiasi giorno della settimana.

Questo medicinale 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 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 di CYP3A

Nei pazienti che stanno assumendo Orkambi, nel caso in cui si inizi il trattamento con inibitori di CYP3A, non è necessario alcun adeguamento della dose. Tuttavia, in pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A, quando si inizia il trattamento, per la prima settimana, la dose deve essere ridotta a una bustina a giorni alterni, per tenere conto dell'effetto di induzione allo stato stazionario (*steady-state*) di lumacaftor. Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare secondo la dose giornaliera raccomandata (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Inizio del trattamento in pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A

Età	Peso	Dosaggio	<u>1^a</u> <u>settimana 1</u> <u>di</u> <u>trattament</u> <u>o</u>	<u>Dalla 2^a</u> <u>settimana in</u> <u>avanti</u>
da 1 a < 2 anni	da 7 kg a < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 bustina a giorni alterni, ossia il 1°, 3°, 5°, 7° Giorno	Dall'8° giorno in poi la somministrazione deve essere alla dose giornaliera raccomandata
	da 9 kg a < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
da 2 a 5 anni	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		

6 anni e oltre	Per maggiori dettagli, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per Orkambi compresse
----------------	---

In pazienti che assumono forti inibitori di CYP3A, se il trattamento viene interrotto per più di una settimana e poi ripreso, per la prima settimana di ripresa del trattamento, la dose deve essere ridotta a una bustina a giorni alterni, (vedere Tabella 2). Dopo questo periodo, il trattamento deve continuare alla dose giornaliera raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, non è necessario alcun adeguamento della dose. In pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Non c'è esperienza sull'uso del medicinale in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C), ma si prevede un'esposizione più elevata rispetto ai pazienti con compromissione epatica moderata. Pertanto, in pazienti con compromissione epatica severa, 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 adeguamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, vedere Tabella 3.

Tabella 3: Adeguamenti della dose raccomandati per i pazienti con compromissione epatica moderata o severa

Età	Peso	Dosaggio	Moderata (Child-Pugh Classe B)		Severa (Child-Pugh Classe C)	
			Mattina	Sera	Mattina	Sera
da 1 a < 2 anni	da 7 kg da < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 bustina di granulato orale al giorno	1 bustina di granulato orale a giorni alterni	1 bustina di granulato orale al giorno o con frequenza minore	Nessuna dose
	da 9 kg a < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				
da 2 a 5 anni	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				

* L'intervallo di somministrazione deve essere modificato in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 1 anno, la sicurezza e l'efficacia di Orkambi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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 all'età dei pazienti, e consumato completamente. Alcuni esempi di alimenti morbidi o liquidi includono pure di frutta o di verdura, yogurt aromatizzato, pure di mele, acqua, latte, latte materno, formula per lattanti 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, *in vitro*, non risponde a ivacaftor (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 *gating* (di classe III) nel gene *CFTR* in un allele, con o senza la mutazione *F508del* sull'altro allele. Lumacaftor/ivacaftor non deve essere usato in questi pazienti, poiché l'esposizione a ivacaftor viene ridotta in misura molto significativa quando è somministrato in associazione a lumacaftor.

Reazioni avverse respiratorie

Le reazioni avverse respiratorie (ad es., fastidio al torace, dispnea, broncospasmo e respirazione anormale) sono state più comuni durante l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Eventi respiratori gravi sono stati osservati con maggiore frequenza in pazienti con percentuale del volume espiratorio forzato in 1 secondo previsto ($ppFEV_1$) < 40 e possono comportare l'interruzione del medicinale. In pazienti con $ppFEV_1$ < 40, l'esperienza clinica è limitata e si raccomanda un monitoraggio supplementare di tali pazienti durante l'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.8). In alcuni pazienti, dopo l'inizio della terapia con lumacaftor/ivacaftor, è stata inoltre osservata una riduzione transitoria del FEV₁. In pazienti con esacerbazione polmonare, non è consigliabile iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor perché non c'è esperienza in merito.

Effetto sulla pressione arteriosa

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

Pazienti con malattia epatica avanzata

Nei pazienti affetti da FC, possono essere presenti anomalie della funzionalità epatica, inclusa malattia epatica avanzata. Nei pazienti con malattia epatica avanzata, è stato osservato un peggioramento della funzionalità epatica. In pazienti affetti da FC, con cirrosi preesistente e ipertensione portale, trattati con lumacaftor/ivacaftor, è stato osservato scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale. Nei pazienti con malattia epatica avanzata, lumacaftor/ivacaftor deve essere utilizzato con cautela 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).

Reazioni avverse epatobiliari

Nei pazienti con FC trattati con lumacaftor/ivacaftor, è stato osservato un aumento delle transaminasi, con frequenza comune. In alcuni casi, questi aumenti sono stati associati ad aumenti concomitanti della bilirubina sierica 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 meno di 12 anni di età (vedere paragrafo 4.8).

Poiché non è possibile escludere un'associazione con la lesione del fegato, prima di iniziare il trattamento con lumacaftor/ivacaftor, si raccomanda di eseguire prove di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina), ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e, successivamente, ogni anno. Per i pazienti con una storia di aumenti dei livelli di ALT, AST o bilirubina, si deve considerare un monitoraggio più frequente.

In caso di aumento significativo di ALT o di 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 e/o itterizia clinica), si deve interrompere la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor e monitorare attentamente le prove di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Deve essere eseguita un'indagine approfondita delle potenziali cause e i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare la progressione clinica. 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).

Depressione

Depressione (inclusi ideazione suicidaria e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidari o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

Interazioni con medicinali

Substrati di CYP3A

Lumacaftor è un potente induttore di CYP3A. Non è raccomandata la somministrazione concomitante con substrati sensibili di CYP3A o substrati di CYP3A con indice terapeutico ristretto (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).

Induttori potenti di CYP3A

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

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale, si raccomanda cautela nell'uso di lumacaftor/ivacaftor (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Cataratte

In pazienti pediatriche trattate con lumacaftor/ivacaftor e, in monoterapia, con ivacaftor, sono stati osservati casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla visione. 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 pediatriche che iniziano il trattamento con lumacaftor/ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici, al basale e durante il trattamento.

Pazienti sottoposti a trapianto di organo

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

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è 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 potente induttore di CYP3A, mentre ivacaftor è un debole inibitore di CYP3A quando è somministrato in monoterapia. In caso di somministrazione concomitante, esiste la possibilità che altri medicinali influiscano su lumacaftor/ivacaftor, e che lumacaftor/ivacaftor influisca su altri medicinali.

Potenziale influenza di altri medicinali su lumacaftor/ivacaftor

Inibitori di CYP3A

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

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

In caso di uso concomitante di moderati o deboli inibitori di CYP3A, non si raccomanda alcun adeguamento della dose.

Induttori di CYP3A

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

In caso di uso concomitante di moderati o deboli induttori di CYP3A, non si raccomanda alcun adeguamento della dose.

Potenziale influenza di lumacaftor/ivacaftor su altri medicinali

Substrati di CYP3A

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

Substrati della P-gp

Gli studi *in vitro* indicano che lumacaftor ha il potenziale sia di inibire che 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 a questi substrati.

Substrati di CYP2B6 e CYP2C

L'interazione con substrati di 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 di CYP2C8 e di 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 di CYP2C8 e di CYP2C9, ridurre l'esposizione dei substrati di CYP2C19 e ridurre sostanzialmente l'esposizione dei substrati di CYP2B6.

Potenziale interazione di lumacaftor/ivacaftor con i trasportatori

Gli esperimenti *in vitro* mostrano che lumacaftor è un substrato per la proteina di resistenza del cancro della mammella (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 OAT1/3 e per BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. Lumacaftor e ivacaftor non sono inibitori di OATP1B1, OATP1B3 e del trasportatore di cationi organici (OCT) 1 e 2. Ivacaftor non è un inibitore di OAT1 e di OAT3.

Interazioni accertate e altre interazioni potenzialmente significative

La Tabella 4 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 4 derivano principalmente da studi *in vitro*. Le raccomandazioni fornite nella colonna "Commento clinico" della Tabella 4 si basano su studi di interazione, rilevanza clinica o interazioni previste dovute alle vie di eliminazione. Le interazioni di maggiore rilevanza clinica sono elencate per prime.

Tabella 4: Interazioni accertate e altre interazioni 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	

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo		
	Effetto	Commento clinico
	↓ montelukast Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8/2C9 causata da LUM	Non si raccomanda alcun adeguamento della dose per montelukast. In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor, si deve effettuare un opportuno e ragionevole monitoraggio clinico. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a montelukast, con possibile riduzione della sua efficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ fexofenadina Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessario un adeguamento della dose di fexofenadina. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a fexofenadina.
Antibiotici:		
claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da claritromicina e telitromicina	In pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor, quando si inizia il trattamento con claritromicina o telitromicina, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.
	↓ claritromicina, telitromicina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	In pazienti che stanno assumendo claritromicina o telitromicina, per la prima settimana di trattamento con lumacaftor/ivacaftor, la dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una bustina a giorni alterni. 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.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Dovuto dell'inibizione di CYP3A causata da eritromicina	In caso di somministrazione concomitante con eritromicina, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo			Effetto	Commento clinico
		↓ eritromicina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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:				
<i>carbamazepina, fenobarbital, fenitoina</i>		↔ LUM ↓ IVA Dovuto all'induzione di CYP3A causata da questi anticonvulsivanti		
		↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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 Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da questi antimicotici	In pazienti che stanno assumendo lumacaftor/ivacaftor, quando si inizia il trattamento con questi antimicotici, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.	
		↓ itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	In pazienti che stanno assumendo questi antimicotici, quando si inizia il trattamento con lumacaftor/ivacaftor, la dose di lumacaftor/ivacaftor deve essere ridotta a una bustina a giorni alterni per la prima settimana.	
		↓ posaconazolo Dovuto all'induzione di UGT causata da LUM	L'uso concomitante di lumacaftor/ivacaftor con questi antimicotici non è raccomandato. Qualora tali farmaci fossero necessari, i pazienti dovranno essere attentamente monitorati per rilevare possibili infezioni micotiche intercorrenti. 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 Dovuto all'inibizione di CYP3A causata da fluconazolo	In caso di somministrazione concomitante con fluconazolo, non si raccomanda alcun adeguamento della dose di lumacaftor/ivacaftor.
	↓ fluconazolo Dovuto all'induzione causata da LUM; fluconazolo viene eliminato principalmente per escrezione renale come farmaco immodificato; tuttavia, una modesta riduzione dell'esposizione a fluconazolo è stata osservata con potenti induttori	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di fluconazolo. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a fluconazolo, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antinfiammatori:		
ibuprofene	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofene Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8/2C9 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di ibuprofene. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a ibuprofene, con possibile riduzione della sua efficacia.
Antimicobatterici:		
rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Dovuto all'induzione di CYP3A causata dagli antimicobatterici	

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo		
	Effetto	Commento clinico
	<p>↓ rifabutina Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM</p>	<p>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.</p> <p>Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di rifabutina. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a rifabutina, con possibile riduzione della sua efficacia</p>
	↔ rifampicina, rifapentina	
Benzodiazepine:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	<p>↓ midazolam, triazolam Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM</p>	<p>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.</p>
Contraccettivi ormonali:		
etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici	<p>↓ etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici Dovuto all'induzione di CYP3A/UGT causata da LUM</p>	<p>In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor non si deve fare affidamento sui contraccettivi ormonali, inclusi quelli orali, iniettabili, transdermici e impiantabili, come metodo di contraccezione efficace. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione ai contraccettivi ormonali, con possibile riduzione della loro efficacia.</p>
Immunosoppressori:		
	↔ LUM, IVA	

Classe del medicinale concomitante:		
Denominazione del principio attivo	Effetto	Commento clinico
ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizzati dopo il trapianto di organo)	↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Dovuto all'induzione di CYP3A causata da 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. In pazienti sottoposti a trapianto d'organo, l'uso di lumacaftor/ivacaftor non è stato studiato.
Inibitori della pompa protonica:		
esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazolo, lansoprazolo, omeprazolo Dovuto all'induzione di CYP3A/2C19 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi inibitori della pompa protonica. 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 Dovuto all'induzione di CYP3A causata dall'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 Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, la concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e la dose deve essere titolata. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a digossina.
Anticoagulanti:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo		
	Effetto	Commento clinico
	↑ o ↓ dabigatran Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	In caso di somministrazione concomitante con lumacaftor/ivacaftor, si deve adottare un opportuno monitoraggio clinico. Per ottenere l'effetto clinico desiderato può essere necessario un adeguamento della dose di dabigatran. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ warfarin Dovuto alla potenziale induzione o inibizione di CYP2C9 causata da LUM	Quando si richiede la somministrazione concomitante di warfarin e lumacaftor/ivacaftor, il rapporto internazionale normalizzato (INR) deve essere monitorato. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a warfarin.
Antidepressivi:		
citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralina Dovuto all'induzione di CYP3A/2C19 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi antidepressivi. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a questi antidepressivi, con possibile riduzione della loro efficacia.
bupropione	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropione Dovuto all'induzione di CYP2B6 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di bupropione. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a bupropione, con possibile riduzione della sua efficacia.
Corticosteroidi sistemici:		
metilprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednisolone, prednisone Dovuto all'induzione di CYP3A causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di questi corticosteroidi sistemici. Lumacaftor/ivacaftor può ridurre l'esposizione a metilprednisolone e prednisone, con possibile riduzione della loro efficacia.
H2-antagonisti:		

Classe del medicinale concomitante: Denominazione del principio attivo		
	Effetto	Commento clinico
ranitidina	↔ LUM, IVA	
	↑ o ↓ ranitidina Dovuto alla potenziale induzione o inibizione della P-gp	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessario un adeguamento della dose di ranitidina. Lumacaftor/ivacaftor può alterare l'esposizione a ranitidina.
Ipoglicemizzanti orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Dovuto all'induzione di CYP3A/2C8 causata da LUM	Per ottenere l'effetto clinico desiderato, può essere necessaria una dose più elevata di repaglinide. 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. Tutte le altre interazioni 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 di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, diretti o indiretti, mentre effetti sono stati evidenziati 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

Dati limitati mostrano che ivacaftor e lumacaftor sono escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti di lumacaftor e/o ivacaftor sulla fertilità negli esseri umani. 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 (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 e 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 scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono dispnea (14,0%), diarrea (11,0%) e nausea (10,2%).

Le reazioni avverse gravi comprendevano eventi epatobiliari, ad es., aumento delle transaminasi (0,5%), epatite colestatica (0,3%) ed encefalopatia epatica (0,1%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse identificate dagli studi di fase 3 controllati verso placebo, della durata di 24 settimane (studi 809-103 e 809-104), 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 meno di 12 anni (studio 809-109), omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, sono presentate nella Tabella 5 ed elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza. Anche le reazioni avverse osservate con ivacaftor, in monoterapia, sono riportate nella Tabella 5. Le reazioni avverse sono classificate sulla base dei 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 5: Reazioni avverse in pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in pazienti trattati con ivacaftor, in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	molto comune	Nasofaringite*
	comune	Infezione delle vie respiratorie superiori, rinite
Disturbi psichiatrici	non nota	Depressione
Patologie vascolari	non comune	Ipertensione
Patologie del sistema nervoso	molto comune	Cefalea, capogiri*
	non comune	Encefalopatia epatica [†]
Patologie dell'orecchio e del labirinto	comune	Dolore all'orecchio*, 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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
	comune	Respirazione anomala, dolore orofaringeo, congestione sinusale*, rinorrea, eritema della faringe*, broncospasmo
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 mammaria*, ginecomastia*, patologia del capezzolo*, dolore del capezzolo*, oligomenorrea
Esami diagnostici	molto comune	Batteri nell'escreato*
	comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
	non comune	Pressione arteriosa aumentata

* Reazioni avverse e frequenze osservate nei pazienti durante gli studi clinici con ivacaftor, in monoterapia.

† 1 paziente su 738

‡ 2 pazienti su 738

I dati di sicurezza ottenuti da 1.029 pazienti di età pari o superiore a 12 anni, che erano omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, trattati, nello studio di rollover (*rollover study*) per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine (studio 809-105), con lumacaftor/ivacaftor fino ad un ulteriore periodo massimo di 96 settimane, 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

Reazioni avverse epatobiliari

Durante gli studi 809-103 e 809-104, l'incidenza dei valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo, è stata, rispettivamente, dello 0,8%, 2,0% e 5,2% e dello 0,5%, 1,9% e 5,1%. Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor e in quelli trattati con placebo, l'incidenza delle reazioni avverse correlate alle transaminasi è stata, rispettivamente, del 5,1% e del 4,6%. Sette pazienti che avevano ricevuto lumacaftor/ivacaftor hanno manifestato reazioni avverse gravi di natura epatica con aumento delle transaminasi, 3 delle quali con concomitante aumento della bilirubina totale. In tutti i pazienti, dopo l'interruzione di lumacaftor/ivacaftor, le prove di funzionalità epatica sono tornate ai valori iniziali o sono migliorate sostanzialmente (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi di fase 3 controllati verso placebo, tra 7 pazienti con cirrosi e/o ipertensione portale preesistenti, trattati con lumacaftor/ivacaftor, in un paziente è stato osservato un peggioramento della funzionalità epatica con aumento di ALT, AST, bilirubina ed encefalopatia epatica. 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).

In pazienti affetti da FC, con cirrosi preesistente e ipertensione portale, che erano stati trattati con lumacaftor/ivacaftor, successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati casi di scompenso della funzione epatica, inclusa insufficienza epatica con esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni avverse respiratorie

Durante gli studi 809-103 e 809-104, nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di reazioni avverse respiratorie (ad es., fastidio al torace, dispnea, broncospasmo e respirazione anormale) è stata del 26,3%, rispetto al 17,0% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di queste reazioni avverse è stata più comune nei pazienti con FEV₁ più basso prima del trattamento. Circa tre quarti delle reazioni avverse sono iniziate 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 809-011 [parte B]), 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 reazioni avverse respiratorie 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 con una dose ridotta di lumacaftor/ivacaftor (1 compressa ogni 12 ore per un periodo fino a 2 settimane e poi aumentata fino alla dose completa), l'incidenza è stata del 55,6%. Dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con lumacaftor/ivacaftor con la dose completa, un paziente ha avuto una reazione avversa respiratoria grave, in tre pazienti la dose è stata successivamente ridotta e tre pazienti hanno interrotto il trattamento. Nei pazienti che avevano iniziato il trattamento alla dose dimezzata, non sono state osservate reazioni avverse respiratorie gravi, riduzioni o interruzioni della dose (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie mestruali

Durante gli studi 809-103 e 809-104, nelle pazienti trattate con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di anomalie mestruali combinate (amenorrea, dismenorrea, menorragia, mestruazioni irregolari, metrorragia, oligomenorrea e polimenorrea) è stata del 9,9% 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 809-103 e 809-104, reazioni avverse correlate ad un aumento della pressione arteriosa (ad es., ipertensione, pressione arteriosa aumentata) 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 della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato, rispettivamente, di 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, rispetto al basale. Nei pazienti che avevano ricevuto il placebo (pressione sistolica e diastolica media al basale rispettivamente 114 mmHg e 69 mmHg), l'aumento massimo della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato, rispettivamente, di 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, rispetto al basale.

Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, 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%, rispetto all'1,6% e allo 0,5% nei pazienti del gruppo placebo (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, sono stati valutati i dati di sicurezza di lumacaftor/ivacaftor in 46 pazienti di età compresa tra 1 e meno di 2 anni (studio 809-122), in 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (studio 809-115), in 161 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studi 809-011 e 809-109) 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. I pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni sono stati inclusi negli studi 809-103 e 809-104.

In questi pazienti pediatrici il profilo di sicurezza complessivo è generalmente coerente con quello riscontrato nei pazienti adulti. Nella popolazione pediatrica, sono specificamente segnalate poche reazioni avverse al farmaco selezionate.

I dati di sicurezza a lungo termine ottenuti in 57 pazienti di età pari e superiore a 2 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, trattati in uno studio di rollover (*rollover study*) di estensione della durata di 96 settimane, sono risultati generalmente coerenti con quelli derivati dallo studio precedente della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (studio 809-115) e con i dati di sicurezza nei pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni.

I dati sulla sicurezza a lungo termine, ottenuti in 239 pazienti di età pari e superiore a 6 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (studio 809-110), in uno studio di rollover (*rollover study*) di estensione della durata di 96 settimane sono risultati generalmente coerenti con quelli derivati dagli studi precedenti della durata di 24 settimane, condotti in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studio 809-011 e studio 809-109).

Descrizione di reazioni avverse selezionate per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e meno di 12 anni

Reazioni avverse 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 meno di 12 anni (studio 809-011), l'incidenza dei 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. In tutti i pazienti che avevano registrato aumenti delle transaminasi, la somministrazione di lumacaftor/ivacaftor è stata mantenuta, o ripresa con esito positivo dopo la sospensione, eccetto in 1 paziente, che ha interrotto il trattamento.

Durante lo studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane, in 204 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studio 809-109), nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata del 1,0%, 4,9% e 12,6%, 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 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 809-115), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata del 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 il trattamento con lumacaftor/ivacaftor a causa di aumenti delle transaminasi.

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in 46 pazienti di età compresa tra 1 e meno di 2 anni (studio 809-122), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata del 2,2% (1/46), 4,3% (2/46) e 10,9% (5/46). Nessun paziente ha avuto livelli di bilirubina totale > 2 volte l'ULN. Un paziente ha interrotto il trattamento con lumacaftor/ivacaftor a causa di aumenti delle transaminasi.

Reazioni avverse respiratorie

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane (studio 809-011), condotto in 58 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 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 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane (studio 809-109), condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (ppFEV₁ media pari a 89,8, al basale), nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, l'incidenza di reazioni avverse respiratorie è stata del 18,4% e del 12,9% nei pazienti trattati con placebo. All'inizio della terapia è stata osservata una riduzione della ppFEV₁ durante le valutazioni spirometriche seriali post-dose. Nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, la variazione assoluta da prima della dose a da 4 a 6 ore post-dose è stata pari a -7,7 il 1° giorno e -1,3 il 15° giorno. La riduzione post-dose si è risolta entro la 16^a settimana.

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

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

Le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza maggiore di $\geq 5\%$ nel periodo di somministrazione della dose sovraterapeutica, rispetto al periodo di somministrazione della dose terapeutica, sono state 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*), 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*), 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 traffico cellulare (*cellular trafficking*) di *F508del*-CFTR e mediante i quali ivacaftor potenzia *F508del*-CFTR, non sono noti.

Effetti farmacodinamici

Effetti sulla concentrazione del cloruro nel sudore

In uno studio clinico di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in pazienti affetti da FC, di età pari o superiore a 18 anni, sono state valutate le variazioni del cloruro nel sudore, in risposta al solo lumacaftor o in associazione con ivacaftor. In questo studio, 10 pazienti (omozigoti per la mutazione *F508del*-CFTR) hanno completato il trattamento con solo lumacaftor, a una dose di 400 mg ogni 12 ore, per 28 giorni, seguito dall'aggiunta di ivacaftor 250 mg 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 solo lumacaftor 400 mg ogni 12 ore 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 809-109, condotto in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, la differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati) in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta alla 24^a settimana, è stata -24,9 mmol/l (p nominale < 0,0001) rispetto al placebo. La differenza di trattamento (media secondo il metodo dei minimi quadrati), in termini di cloruro nel sudore, per la variazione assoluta media al 15° giorno e alla 4^a settimana è stata -20,8 mmol/l (IC al 95%: -23,4, -18,2; p nominale < 0,0001), rispetto al placebo.

Nello studio 809-115, in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del-CFTR*, di età compresa tra 2 e 5 anni, la variazione media assoluta all'interno del gruppo del cloruro nel sudore, dal basale alla 24^a settimana, è stata pari a -31,7 mmol/l (IC al 95%: -35,7, -27,6). Inoltre, la variazione media assoluta del cloruro nel sudore, dalla 24^a settimana alla 26^a settimana, dopo il periodo di riposo farmacologico (*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 periodo di riposo farmacologico (*washout*). Alla 24^a settimana, 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.

Nello studio 809-122, in pazienti omozigoti per la mutazione *F508del-CFTR*, di età compresa tra 1 e meno di 2 anni, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha dimostrato una riduzione del cloruro nel sudore alla 4^a settimana, sostenuta fino alla 24^a settimana. La variazione media assoluta del cloruro nel sudore alla 24^a settimana, è stata pari a -29,1 (13,5) mmol/l (IC al 95%: -34,8; -23,4), rispetto al basale. Inoltre, dopo il periodo di riposo farmacologico (*washout*) di 2 settimane, la variazione media assoluta (DS) del cloruro nel sudore dalla 24^a settimana alla 26^a settimana, è stata pari a 27,3 (11,1) mmol/l (IC al 95%: 22,3; 32,3). Questa variazione rappresenta un ritorno verso il basale dopo il periodo di riposo farmacologico (*washout*) dal trattamento.

Variazioni del FEV₁

In pazienti affetti da FC di età pari o superiore a 18 anni, le variazioni della ppFEV₁ in risposta al solo lumacaftor o in associazione con ivacaftor, sono state valutate anche nello studio di fase 2 in doppio cieco, controllato verso placebo. 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 56° giorno e di 7,7 punti percentuali (IC al 95%: 2,6, 12,8; statisticamente significativa), dal 28° giorno al 56° giorno (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 media della frequenza cardiaca di 6 battiti al minuto (bpm) è stata osservata il 1° giorno e il 15° giorno, circa 4-6 ore dopo la somministrazione, rispetto al basale. In questi studi, dopo il 15° giorno, la frequenza cardiaca non è stata monitorata nel periodo successivo alla somministrazione. Dalla 4^a settimana, fra i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor prima della somministrazione, la variazione media della frequenza cardiaca era compresa tra 1 e 2 bpm, al di sotto del basale. Durante il trattamento, la percentuale di pazienti con valori di frequenza cardiaca < 50 bpm è stata dell'11% per i pazienti che ricevevano lumacaftor/ivacaftor, rispetto al 4,9% dei pazienti che ricevevano il placebo.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio clinico approfondito sul QT, che ha valutato lumacaftor 600 mg una volta al giorno/ivacaftor 250 mg, ogni 12 ore, e 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.

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

In pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, è stata valutata l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, condotti in 1.108 pazienti con FC, clinicamente stabili, di cui 737 pazienti sono stati randomizzati al gruppo lumacaftor/ivacaftor e trattati con questa associazione. In entrambi gli studi i pazienti sono stati randomizzati nel 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 809-103 ha valutato 549 pazienti con FC, di età pari o superiore a 12 anni (età media 25,1 anni), con percentuale del FEV₁ previsto (ppFEV₁) allo screening tra 40-90 (ppFEV₁ media 60,7, al basale [intervallo: da 31,1 a 94,0]). Lo studio 809-104 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 prove di laboratorio della funzione epatica anormali (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 volte l'ULN o bilirubina totale \geq 2 volte l'ULN) sono stati esclusi.

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

In entrambi gli studi, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (vedere Tabella 6). Mediamente, il miglioramento della ppFEV₁ ha avuto un'insorgenza rapida (15° giorno) ed è stato sostenuto durante tutte le 24 settimane di trattamento. Al 15° giorno, 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, è stata di 2,51 punti percentuali negli studi 809-103 e 809-104 combinati ($p < 0,0001$), rispetto al basale. 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, al basale, ppFEV₁ < 40 . La differenza di trattamento in questo sottogruppo è stata paragonabile a quella osservata nei pazienti con ppFEV₁ ≥ 40 . Alla 24^a settimana, 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 809-103 e 809-104 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 6: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello studio 809-103 e nello studio 809-104*

		Studio 809-103		Studio 809-104		Combinati (studio 809-103 e studio 809-104)	
		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 24^a settimana (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 24^a settimana (%)	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 24^a settimana (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 24^a settimana	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 della ppFEV₁ ≥ 5% alla 24^a settimana	%	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 24^a settimana	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, per gli obiettivi primari e secondari (*primary and secondary endpoints*) è stata eseguita una procedura di test gerarchici all'interno di ogni braccio di trattamento attivo, 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.

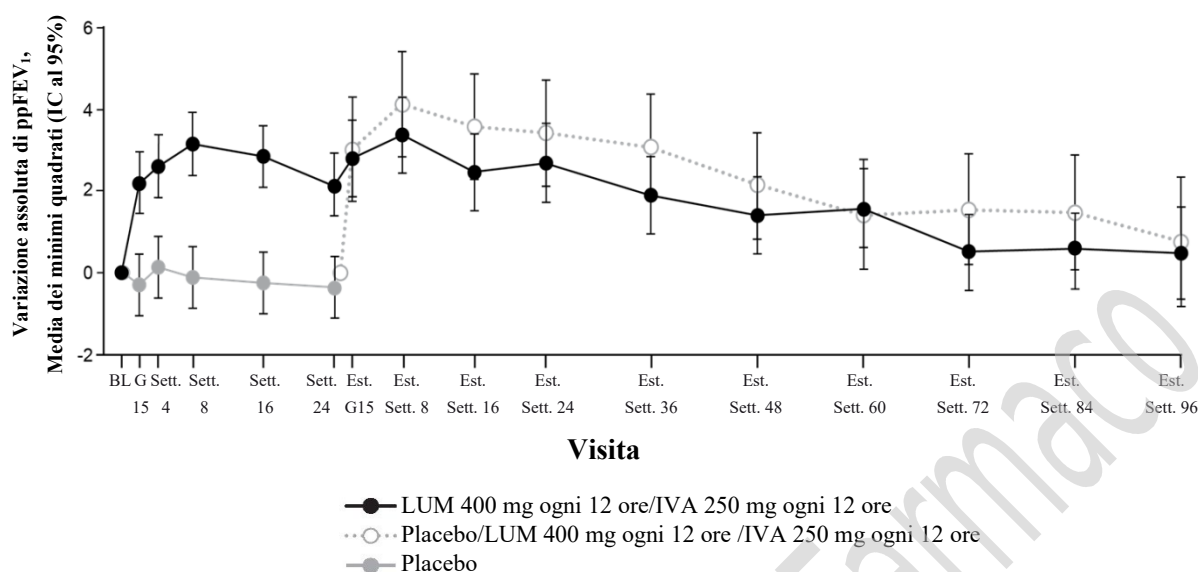
Alla 24^a settimana, la percentuale di pazienti rimasti liberi da esacerbazioni polmonari è risultata significativamente più elevata per i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor, rispetto al placebo. Nell'analisi combinata, il rapporto tra tassi delle esacerbazioni fino alla 24^a settimana, nei soggetti 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 del 56% le esacerbazioni che richiedevano trattamento con antibiotici per via endovenosa (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 (rollover study) per la sicurezza e l'efficacia a lungo termine

Lo studio 809-105 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 809-103 e dallo studio 809-104. Il disegno di questo studio di estensione intendeva valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 1.108 pazienti che nello studio 809-103 o nello studio 809-104 hanno ricevuto qualsiasi trattamento, 1.029 (93%) sono stati dosati e hanno ricevuto, nello studio 809-105, 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) 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 includeva i dati fino alla 72^a settimana dello studio 809-105, con un'analisi di sensibilità che includeva dati fino alla 96^a settimana dello studio 809-105.

Nello studio 809-103 o nello studio 809-104, i pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor 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 809-105. Nei pazienti che sono passati dal placebo al trattamento attivo sono state osservate variazioni simili a quelle osservate nei pazienti trattati con lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-103 o nello studio 809-104 (vedere Tabella 5). I risultati derivati dallo studio 809-105 sono riportati nella Figura 1 e nella Tabella 7.

Figura 1. Variazione assoluta della percentuale del FEV₁ previsto a ciascuna visita, rispetto al basale[†]



[†] Dagli studi 809-103, 809-104 e 809-105.

Tabella 7: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-105*

Basale e obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	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) [†]		Valore p	
	Media (DS) (IC 95%)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Media (DS) (IC 95%)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)		
ppFEV ₁ basale [‡]	60,2 (14,7)		60,5 (14,1)			
Variazione assoluta di ppFEV₁, rispetto al basale (punti percentuali)						
24 ^a settimana di estensione		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
24 ^a settimana di estensione		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231

		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)†		
Basale e obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p	Media (DS)	Media dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p
Variatione relativa di ppFEV₁ (%), rispetto al basale						
24 ^a settimana di estensione		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
24 ^a settimana di estensione		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
IMC (BMI) basale (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variatione assoluta dell'IMC (BMI - kg/m²), rispetto al basale						
24 ^a settimana di estensione		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,00 01		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
24 ^a settimana di estensione		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,00 01		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
CFQ-R al basale Punteggio relativo al dominio respiratorio‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Variatione assoluta del punteggio della scala CFQ-R relativa al dominio respiratorio						
24 ^a settimana di estensione		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
24 ^a settimana di estensione		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Basale e obiettivo finale (<i>endpoint</i>)	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 dei minimi quadrati (IC 95%)	Valore p
	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 settimane)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Numero di eventi che hanno richiesto il ricovero ospedaliero per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 settimane)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Numero di eventi che hanno richiesto l'uso di antibiotici per via endovenosa per anno paziente (IC al 95%) (tasso per 48 settimane)		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 809-103 e 809-104 (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 809-103 e 809-104 (dal gruppo lumacaftor/ivacaftor al gruppo lumacaftor/ivacaftor) l'esposizione totale è stata al massimo di 120 settimane. 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 809-105. 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 809-103 e 809-104.

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

Lo studio 809-102 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 presentavano 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'obiettivo primario (*primary endpoint*) era il miglioramento della funzione polmonare, determinato dalla variazione assoluta media della ppFEV₁, dal basale al 56° giorno. In pazienti con FC eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, il trattamento con lumacaftor/ivacaftor non ha prodotto un miglioramento significativo della ppFEV₁, rispetto al placebo (differenza di trattamento 0,60 [p = 0,5978]) e nessun miglioramento significativo dell'IMC (BMI) o del peso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici in pazienti con FC di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 809-109 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 meno di 12 anni (età media: 8,8 anni). Lo studio 809-109 ha valutato soggetti con indice di clearance polmonare ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ alla visita di screening iniziale ($LCI_{2,5}$ media 10,28, al basale [intervallo: da 6,55 a 16,38]) e $ppFEV_1 \geq 70$ allo screening ($ppFEV_1$ 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 prove di funzionalità epatica anormali (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'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia era la variazione assoluta dell' $LCI_{2,5}$, dal basale fino alla 24^a settimana. Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) chiave comprendevano la variazione assoluta media, rispetto al basale, del cloruro nel sudore al 15° giorno alla 4^a settimana e alla 24^a settimana (vedere Effetti farmacodinamici), la variazione assoluta rispetto al basale dell'IMC (BMI) alla 24^a settimana, la variazione assoluta nel dominio respiratorio del CFQ-R fino alla 24^a settimana, rispetto al basale. Questi risultati sono riportati nella Tabella 8 seguente.

Tabella 8: Riassunto degli esiti primari e secondari chiave nello studio 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg ogni 12 ore (n = 103)
Obiettivo primario (<i>primary endpoint</i>)			
Variazione assoluta dell'indice di clearance polmonare ($LCI_{2,5}$) dal basale fino alla 24^a settimana	Differenza di trattamento	–	-1,09 (p < 0,0001)
	Variazione all'interno del gruppo	0,08 (p = 0,5390)	-1,01 (p < 0,0001)
Obiettivi secondari (<i>secondary endpoints</i>) chiave*			
Variazione assoluta dell'IMC (BMI) alla 24^a settimana(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 24^a settimana	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 obiettivi secondari (*secondary endpoints*) chiave e altri obiettivi secondari.

Anche la percentuale del FEV_1 previsto è stata valutata come altro obiettivo secondario (*secondary endpoint*), clinicamente significativo. Nei pazienti del gruppo lumacaftor/ivacaftor, la differenza di trattamento per la variazione assoluta della $ppFEV_1$, dal basale fino alla 24^a settimana, è stata pari a 2,4 (p = 0,0182).

I pazienti con FC, di età pari e superiore a 6 anni, provenienti dallo studio 809-011 e dallo studio 809-109, sono stati inclusi in uno studio di *rollover* (*rollover study*) di estensione di fase 3 multicentrico (studio 809-110). Questo studio di estensione è stato concepito per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con lumacaftor/ivacaftor. Dei 262 pazienti che nello studio 809-011 o nello studio 809-109 hanno ricevuto qualsiasi trattamento, a 239 (91%) è stato somministrato il trattamento attivo (i pazienti da 6 a meno di 12 anni di età hanno ricevuto lumacaftor 200 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore; i pazienti di età pari o superiore a 12 anni hanno

ricevuto lumacaftor 400 mg ogni 12 ore/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore), nello studio di estensione per un ulteriore periodo massimo di 96 settimane (ossia fino a un totale di 120 settimane) (vedere paragrafo 4.8). I risultati secondari di efficacia e il tasso di eventi di esacerbazione polmonare per anno paziente sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9: Effetto a lungo termine di lumacaftor/ivacaftor nello studio 809-110

Basale e obiettivo (endpoint)	Pazienti passati dal placebo a lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Media (DS) n = 101	Media dei minimi quadrati (IC al 95%) (n = 69)	Media (DS) n = 128	Media dei minimi quadrati (IC al 95%) (n = 88)
LCI _{2,5} al basale ^{‡**}	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Variatione assoluta di LCI_{2,5} rispetto al basale				
24 ^a settimana di estensione		-0,86 (-1,33; -0,38)		-0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
IMC (BMI – kg/m ²) al basale [‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Variatione assoluta dell'IMC (BMI - kg/m²), rispetto al basale				
96 ^a settimana di estensione		2,04 (1,77; 2,31)		1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R, al basale [‡]	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Variatione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R				
96 ^a settimana di estensione		6,6 (3,1; 10,0)		7,4 (4,8; 10,0)
Numero di esacerbazioni polmonari (eventi) (FAS e ROS dello studio 809-109)[†]				
Numero di eventi per anno paziente (IC al 95%)		0,30 (0,21; 0,43)		0,45 (0,33; 0,61)

* Soggetti trattati con placebo nello studio 809-109 (n = 96) e passati al trattamento attivo con LUM/IVA nello studio di estensione (P-L/I). Soggetti trattati con LUM/IVA in uno dei due studi precedenti [studio 809-011 (n = 49) o studio 809-109 (n = 94)] e che hanno continuato il trattamento attivo con LUM/IVA nello studio di estensione (L/I-L/I).

[‡] Il basale per entrambi i gruppi (P-L/I e L/I-L/I) era quello dello studio 809-011 e dello studio 809-109 (studi precedenti) e l'n corrispondente si riferisce al set per l'analisi negli studi precedenti.

^{**} Il sottostudio LCI comprendeva 117 soggetti nel gruppo L/I-L/I e 96 soggetti nel gruppo P-L/I.

[†] FAS = Full Analysis Set (set per l'analisi completa) (n = 103) comprende i soggetti che hanno ricevuto L/I nello studio 809-109 e nello studio 809-110, valutati nell'arco del periodo di studio cumulativo per L/I; ROS = Set Rollover (n = 96) comprende i soggetti che hanno ricevuto il placebo nello studio 809-109 e L/I nello studio 809-110, valutati nell'arco dell'attuale periodo di studio per lo studio 809-110.

Studio 809-115: 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 809-115 ha valutato 60 pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni allo screening (al basale, età media 3,7 anni). Sulla base del peso allo screening, ai pazienti è stato somministrato granulato in

miscela con 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 controllo (*follow-up*) dopo un periodo di riposo farmacologico (*washout*) di 2 settimane.

Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) comprendevano la variazione assoluta del cloruro nel sudore alla 24^a settimana e la variazione assoluta del cloruro nel sudore dalla 24^a settimana alla 26^a settimana (vedere Effetti farmacodinamici), rispetto al basale, oltre agli obiettivi (*endpoints*) elencati nella Tabella 10. Nei bambini di età da 2 a 5 anni affetti da fibrosi cistica, nel trattamento a più lungo termine, la rilevanza clinica dell'entità di queste variazioni non è stata determinata chiaramente.

Tabella 10: Riassunto degli outcome secondari nello studio 809-115

Obiettivi secondari (<i>secondary endpoints</i>)*	LUM/IVA
Variazione assoluta dell'indice di massa corporea (IMC/BMI), rispetto al basale	n = 57 0,27 IC al 95%: 0,07, 0,47; p = 0,0091
Variazione assoluta dello z-score dell'IMC (BMI) per età, rispetto al basale	n = 57 0,29 IC al 95%: 0,14, 0,45; p = 0,0003
Variazione assoluta del peso (kg), rispetto al basale	n = 57 1,4 IC al 95%: 1,2, 1,7; p < 0,0001
Variazione assoluta dello z-score del peso per età, rispetto al basale	n = 57 0,26 IC al 95%: 0,15%, 0,38; p < 0,0001
Variazione assoluta della statura (cm), rispetto al basale	n = 57 3,6 IC al 95%: 3,3%, 3,9; p < 0,0001
Variazione assoluta dello z-score della statura per età, rispetto al basale	n = 57 0,09 IC al 95%: 0,02, 0,15; p = 0,0104
Variazione assoluta dei livelli di elastasi-1 fecale (FE-1) (µg/g), rispetto al basale**	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 obiettivi (*endpoints*) elencati, la variazione assoluta, rispetto al basale, è la variazione assoluta media dal basale alla 24^a settimana.

** 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 24^a settimana.

Studio 809-122: Studio di sicurezza e tollerabilità in pazienti pediatrici con FC, di età compresa tra 1 e meno di 2 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR

Nella Parte B dello studio 809-122, l'obiettivo primario (*primary endpoint*) di sicurezza e tollerabilità è stato valutato in 46 pazienti, nell'arco di 24 settimane (età media al basale: 18,1 mesi). Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) valutati sono stati, la farmacocinetica e la variazione assoluta del cloruro nel sudore alla 24^a settimana, rispetto al basale (vedere Effetti farmacodinamici). Sulla base del peso allo screening, ai pazienti è stato somministrato granulato in miscela con alimenti ogni 12 ore per 24 settimane, a una dose di lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg granulato (pazienti di peso

compreso tra 7 kg e < 9 kg) o lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granulato (pazienti di peso compreso tra 9 kg e < 14 kg) o lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg granulato (pazienti di peso ≥ 14 kg), 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 controllo (*follow-up*) dopo un periodo di riposo farmacologico (*washout*) di 2 settimane.

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. In soggetti sani, dopo la somministrazione due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario (*steady-state*) di lumacaftor e ivacaftor sono state in genere raggiunte dopo circa 7 giorni di trattamento, con un rapporto di accumulo di circa 1,9 per lumacaftor. Allo stato stazionario (*steady-state*), l'esposizione a ivacaftor è inferiore rispetto a quella del 1° giorno, a causa dell'effetto di induzione di 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, allo stato stazionario (*steady-state*), la media (\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 in monoterapia, a una dose di 150 mg ogni 12 ore a stomaco pieno, la media allo stato stazionario (*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. In caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, l'esposizione a lumacaftor è aumentata di circa 2,0 volte, rispetto all'assunzione a digiuno. A stomaco pieno, il T_{max} mediano (intervallo) di lumacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 9,0).

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. In volontari sani, in caso di assunzione con alimenti contenenti grassi, l'esposizione a ivacaftor, somministrato in associazione con lumacaftor, è aumentata di circa 3 volte. Pertanto, lumacaftor/ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. A stomaco pieno, il T_{max} mediano (intervallo) di ivacaftor è di circa 4,0 ore (2,0; 6,0).

Distribuzione

Lumacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. In pazienti con FC, a stomaco pieno, dopo la somministrazione orale di 400 mg ogni 12 ore, il volume di distribuzione apparente tipico per i compartimenti centrale e periferico [coefficiente di variazione in percentuale (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 (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 della mammella (BCRP).

Biotrasformazione

Lumacaftor non è ampiamente metabolizzato nell'uomo e viene per la maggior parte escreto immutato 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 immutato nelle feci. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di lumacaftor come farmaco immutato. L'emivita terminale apparente è di circa 26 ore. Per i pazienti con FC, la *clearance* apparente tipica, CL/F (CV), di lumacaftor è stata stimata in 2,38 l/h (29,4%).

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

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di lumacaftor/ivacaftor per 10 giorni, i soggetti con compromissione moderata della funzione epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9), avevano un'esposizione più elevata ($AUC_{0-12\text{ h}}$ 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%.

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

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con lumacaftor/ivacaftor. 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 immutato). 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 nelle urine). Per i soggetti con lieve e moderata compromissione renale, un'analisi di farmacocinetica di popolazione della *clearance* rispetto alla *clearance* della creatinina non ha mostrato alcuna tendenza (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Nei pazienti di 65 anni di età e oltre, la sicurezza e l'efficacia di lumacaftor/ivacaftor 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 adeguamento della dose sulla base al sesso.

Popolazione pediatrica

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentata nella seguente Tabella 11, le esposizioni sono simili tra adulti e popolazioni pediatriche:

Tabella 11: Esposizione media (DS) a lumacaftor e ivacaftor, per fascia d'età

Fascia d'età	Peso	Dose	AUCss media di lumacaftor (DS) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	AUCss media di ivacaftor (DS) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
Pazienti di età compresa tra 1 e < 2 anni	da 7 kg a < 9 kg N = 1	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg bustina ogni 12 ore	234	7,98
	da 9 kg a < 14 kg N = 44	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg bustina ogni 12 ore	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥ 14 kg N = 1	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg bustina ogni 12 ore	116	5,82
Pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni	< 14 kg N = 20	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg bustina ogni 12 ore	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥ 14 kg N = 42	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg bustina ogni 12 ore	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni	- N = 62	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni	- N = 98	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pazienti di 18 anni di età e oltre	- N = 55	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg ogni 12 ore	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Nota: le esposizioni per i pazienti di età inferiore a 18 anni derivano da analisi di farmacocinetica di popolazione. Le esposizioni per i pazienti adulti derivano da analisi non compartimentali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Lumacaftor

I dati preclinici, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo, non rivelano rischi

particolari per l'uomo. 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. Sulla base di studi convenzionali di genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Sicurezza farmacologica

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, a dosi orali singole, fino a 60 mg/kg, ha prodotto un aumento dose-correlato ma transitorio dei parametri della pressione arteriosa nei cani (vedere paragrafo 5.1).

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 ridotto 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, sulla base delle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti estrapolate dalle esposizioni del 90° giorno a 150 mg/kg/die nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del 17° giorno di gestazione nello studio pilota sullo sviluppo embrionico 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, sulla base delle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti, estrapolate dalle esposizioni del 90° giorno a 100 mg/kg/die, nello studio di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi e dalle esposizioni del 17° giorno di gestazione, nello studio sullo sviluppo embrionico 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 (con esposizioni pari a circa 4 volte quelle ottenute alla dose umana massima raccomandata del componente ivacaftor di Orkambi, sulla base delle AUC totali di ivacaftor e dei suoi metaboliti). 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

3 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 laminato [polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE)].

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

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlanda

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

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 novembre 2015

Data del rinnovo più recente: 18 novembre 2020

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>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

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.

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, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<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 da 1 a 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>	<p>Analisi ad interim: dicembre 2022</p> <p>Relazione finale: dicembre 2025</p>

Agenzia Italiana del Farmaco