

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лумакафтор (lumacaftor) и 125 mg ивакафтор (ivacaftor).

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лумакафтор (lumacaftor) и 125 mg ивакафтор (ivacaftor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

Розови таблетки с овална форма (размери $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm), с отпечатан надпис „1V125“ с черно мастило от едната страна.

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

Розови таблетки с овална форма (размери $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm), с отпечатан надпис „2V125“ с черно мастило от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таблетките Orkambi са показани за лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 6 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на гена за трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Orkambi трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на КФ. Ако генотипът на пациента е неизвестен, преди започване на лечението трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на *F508del* мутацията и в двата алела на *CFTR* гена.

Дозировка

Таблица 1: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст 6 и повече години

Възраст	Доза	Обща дневна доза
От 6 до 11 години	2 таблетки лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg на всеки 12 часа	лумакафтор 400 mg/ ивакафтор 500 mg
12 и повече години	2 таблетки лумакафтор 200 mg/ивакафтор 125 mg на всеки 12 часа	лумакафтор 800 mg/ ивакафтор 500 mg

Пациентите могат да започнат лечението във всеки ден от седмицата.

Лекарственият продукт трябва да се приема с храна, съдържаща мазнини. Непосредствено преди или непосредствено след приложението трябва да се консумира основно хранене или закуска, съдържащи мазнини (вж. точка 5.2).

Пропусната доза

Ако са изминали по-малко от 6 часа от пропуснатата доза, трябва да се приеме по график следващата доза с храна, съдържаща мазнини. Ако са изминали повече от 6 часа, пациентът трябва да бъде инструктиран да изчака до следващата доза по график. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Едновременна употреба на инхибитори на CYP3A

Не се налага корекция на дозата, когато се започват инхибитори на CYP3A при пациенти, които в момента приемат Orkambi. Когато обаче се започва лечение при пациенти, приемащи силни инхибитори на CYP3A, намалете дозата до една таблетка дневно (лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст от 6 до 11 години; лумакафтор 200 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст 12 и повече години) за първата седмица от лечението, предвид индуциращия ефект в стационарно състояние на лумакафтор. След този период препоръчителната дневна доза трябва да се продължи.

Ако лечението се прекъсне за повече от една седмица и след това се започне повторно, докато се приемат силни инхибитори на CYP3A, намалете дозата до една таблетка дневно (лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст от 6 до 11 години; лумакафтор 200 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст 12 и повече години) за първата седмица от подновяване на лечението. След този период препоръчителната дневна доза трябва да се продължи (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) се препоръчва намаляване на дозата.

Липсва опит от употребата на лекарствения продукт при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), но се очаква експозицията да бъде по-висока, отколкото при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Ето защо след претегляне на рисковете и ползите от лечението, Orkambi трябва да се използва с повишено

внимание и с намалена доза при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

За коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане вижте Таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане

Чернодробно увреждане	Корекция на дозата	Обща дневна доза
Леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh)	Без корекция на дозата	<u>За пациенти на възраст от 6 до 11 години</u> 400 mg лумакафтор + 500 mg ивакафтор <u>За пациенти на възраст 12 и повече години</u> 800 mg лумакафтор + 500 mg ивакафтор
Умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh)	<u>За пациенти на възраст от 6 до 11 години</u> 2 таблетки от 100 mg/125 mg сутрин + 1 таблетка от 100 mg/125 mg вечер (след 12 часа) <u>За пациенти на възраст 12 и повече години</u> 2 таблетки от 200 mg/125 mg сутрин + 1 таблетка от 200 mg/125 mg вечер (след 12 часа)	<u>За пациенти на възраст от 6 до 11 години</u> 300 mg лумакафтор + 375 mg ивакафтор <u>За пациенти на възраст 12 и повече години</u> 600 mg лумакафтор + 375 mg ивакафтор
Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh)	<u>За пациенти на възраст от 6 до 11 години</u> 1 таблетка от 100 mg/125 mg сутрин + 1 таблетка от 100 mg/125 mg вечер (след 12 часа) или намалена дневна доза <u>За пациенти на възраст 12 и повече години</u> 1 таблетка от 200 mg/125 mg сутрин + 1 таблетка от 200 mg/125 mg вечер (след 12 часа) или намалена дневна доза	<u>За пациенти на възраст от 6 до 11 години</u> 200 mg лумакафтор + 250 mg ивакафтор или намалена дневна доза <u>За пациенти на възраст 12 и повече години</u> 400 mg лумакафтор + 250 mg ивакафтор или намалена дневна доза

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Orkambi при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение.

На пациентите трябва да се дадат указания да поглъщат таблетките цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разчупват или разтварят таблетките.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с КФ, които са хетерозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена

Лумакафтор/ивакафтор не е ефективен при пациенти с КФ, които имат *F508del* мутация в един алел плюс втори алел с мутация, за която може да се прогнозира, че ще доведе до липса на продукция на CFTR, или която не реагира на ивакафтор *in vitro* (вж. точка 5.1).

Пациенти с КФ, които имат водеща до каналопатии мутация (клас III) на *CFTR* гена

Лумакафтор/ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които имат водеща до каналопатии мутация (клас III) на *CFTR* гена в един алел, със или без *F508del* мутацията в другия алел. Тъй като експозицията на ивакафтор е много значимо намалена, когато се прилага в комбинация с лумакафтор, лумакафтор/ивакафтор не трябва да се използва при тези пациенти.

Респираторни нежелани реакции

Респираторните нежелани реакции (напр. гръден дискомфорт, диспнея, бронхоспазъм и нарушение на дишането) са по-чести по време на започване на терапията с лумакафтор/ивакафтор. Сериозни респираторни събития се наблюдават по-често при пациенти с процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда (ппФЕО₁) <40 и могат да доведат до спиране на лекарствения продукт. Клиничният опит при пациенти с ппФЕО₁ <40 е ограничен и се препоръчва допълнително наблюдение на тези пациенти по време на започване на терапията (вж. точка 4.8). При някои пациенти се наблюдава преходно влошаване на ФЕО₁ след започване на лумакафтор/ивакафтор. Липсва опит от започване на лечение с лумакафтор/ивакафтор при пациенти с белодробно обостряне и не се препоръчва започване на лечение при пациенти с белодробно обостряне.

Ефект върху кръвното налягане

При някои пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, се наблюдава повишено кръвно налягане. Кръвното налягане трябва да се проследява периодично при всички пациенти по време на лечението (вж. точка 4.8).

Пациенти с напреднало чернодробно заболяване

При пациенти с КФ може да съществуват отклонения в чернодробната функция, включително напреднало чернодробно заболяване. Съобщава се за влошаване на чернодробната функция при пациентите с напреднало чернодробно заболяване. При пациенти с КФ с предварително съществуваща цироза с портална хипертония, получаващи лумакафтор/ивакафтор, се съобщава за декомпенсация на чернодробната функция, включително водеща до смърт чернодробна недостатъчност. Лумакафтор/ивакафтор трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с напреднало чернодробно заболяване и само ако се очаква ползите да надвишават рисковете. Ако лумакафтор/ивакафтор се употребява при тези пациенти, те трябва да бъдат

наблюдавани внимателно след започване на лечението и дозата трябва да се намали (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Хепатобилиарни нежелани реакции

При пациенти с КФ, получаващи лумакафтор/ивакафтор, често се съобщава за повишени трансаминази. В някои случаи тези повишения се свързват с едновременни повишения на общия серумен билирубин. Повишения на трансаминазите се наблюдават по-често при педиатрични, отколкото при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

Тъй като не може да се изключи връзка с чернодробно увреждане, се препоръчват оценки на показателите на чернодробната функция (ALT, AST и билирубин) преди започване на лумакафтор/ивакафтор, на всеки 3 месеца през първата година от лечението и ежегодно след това. При пациенти с анамнеза за повишения на ALT, AST или билирубина трябва да се помисли за по-често наблюдение.

В случай на значимо повишение на ALT или AST, със или без повишен билирубин (или ALT, или AST >5 x горната граница на нормата [ULN], или ALT, или AST >3 x ULN с билирубин >2 x ULN, и/или клинично проявена жълтеница), приложението на лумакафтор/ивакафтор трябва да се прекрати и да се следят внимателно лабораторните изследвания, докато отклоненията отзвучат. Възможните причини трябва да се проучат цялостно, а пациентите трябва да се проследяват внимателно за клинична прогресия. След отзвучаване на повишенията на трансаминазите трябва да се обмислят ползите и рисковете от подновяване на прилагането (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A. Не се препоръчва едновременно приложение с чувствителни субстрати на CYP3A или субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.5).

На хормоналните контрацептиви, включително прилаганите перорално, като инжекция, трансдермално и като имплантати, не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрацепция, когато се прилагат едновременно с Orkambi (вж. точка 4.5).

Силни индуктори на CYP3A

Ивакафтор е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание, когато лумакафтор/ивакафтор се използва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Катаракта

Съобщават се случаи на невродено помътняване на лещите без въздействие върху зрението при педиатрични пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор и монотерапия с ивакафтор. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди и излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, отдаван на ивакафтор (вж. точка 5.3). Препоръчват се начални и контролни офталмологични прегледи при педиатрични пациенти, започващи лечение с лумакафтор/ивакафтор.

Пациенти след органна трансплантация

Лумакафтор/ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо не се препоръчва употреба при пациенти с трансплантация. Вижте точка 4.5 за взаимодействията с имunosупресори.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на експозицията и указаните дози се счита, че профилът на взаимодействие е един и същ при всички количества на активното вещество в дозова единица и лекарствени форми.

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A, а ивакафтор е слаб инхибитор на CYP3A, когато се прилагат като монотерапия. Съществува потенциал други лекарствени продукти да повлияят лумакафтор/ивакафтор, когато се прилагат едновременно, а също и лумакафтор/ивакафтор да повлияе други лекарствени продукти.

Потенциал други лекарствени продукти да повлияят лумакафтор/ивакафтор

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на лумакафтор/ивакафтор с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, не повлиява експозицията на лумакафтор, но повишава 4,3 пъти експозицията на ивакафтор. Поради индуциращия ефект на лумакафтор върху CYP3A, в стационарно състояние не се очаква нетната експозиция на ивакафтор, прилаган едновременно с инхибитор на CYP3A, да надвиши експозицията, когато се дава в отсъствие на лумакафтор в доза от 150 mg през 12 часа, одобрената доза за монотерапия с ивакафтор.

Не се налага корекция на дозата, когато се започват инхибитори на CYP3A при пациенти, които в момента приемат лумакафтор/ивакафтор. Когато обаче лумакафтор/ивакафтор се започва при пациенти, приемащи силни инхибитори на CYP3A, дозата трябва да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато се употребява с умерени или слаби инхибитори на CYP3A.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на лумакафтор/ивакафтор с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, има минимален ефект върху експозицията на лумакафтор, но понижава експозицията на ивакафтор (AUC) с 57%. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение на лумакафтор/ивакафтор със силни индуктори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато се употребява с умерени или слаби индуктори на CYP3A.

Потенциал на лумакафтор/ивакафтор да повлияе други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A. Ивакафтор е слаб инхибитор на CYP3A, когато се прилага като монотерапия. Очаква се нетният ефект на терапията с лумакафтор/ивакафтор да бъде силно индуциране на CYP3A. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор със субстрати на CYP3A може да намали експозицията на тези субстрати (вж. точка 4.4).

P-гр субстрати

In vitro проучванията показват, че лумакафтор има потенциала както да инхибира, така и да индуцира P-гр. Освен това едно клинично проучване при монотерапия с ивакафтор показва, че ивакафтор е слаб инхибитор на P-гр. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор със субстрати на P-гр (напр. дигоксин) може да промени експозицията на тези субстрати.

Субстрати на CYP2B6 и CYP2C

Взаимодействието със субстрати на CYP2B6 и CYP2C не е проучено *in vivo*. *In vitro* проучванията показват, че лумакафтор има потенциал да индуцира CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19; инхибиране на CYP2C8 и CYP2C9 обаче е наблюдавано също и *in vitro*. Освен това *in vitro* проучванията показват, че ивакафтор може да инхибира CYP2C9. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор може да промени (т.е. да увеличи или да намали) експозицията на субстратите на CYP2C8 и CYP2C9, да намали експозицията на субстратите на CYP2C19 и значително да намали експозицията на субстратите на CYP2B6.

Потенциал на лумакафтор/ивакафтор да взаимодейства с транспортери

Експериментите *in vitro* показват, че лумакафтор е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Едновременното приложение на Orkambi с лекарствени продукти, които инхибират BCRP, може да повиши плазмената концентрация на лумакафтор. Лумакафтор инхибира транспортера на органични аниони (OAT) 1 и 3. Лумакафтор и ивакафтор са инхибитори на BCRP. Едновременното приложение на Orkambi с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT1/3 и BCRP транспортерите, може да увеличи плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Лумакафтор и ивакафтор не са инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и транспортера на органични катиони (OCT) 1 и 2. Ивакафтор не е инхибитор на OAT1 и OAT3.

Установени и други потенциално значими взаимодействия

Таблица 3 представя установения или прогнозиран ефект на лумакафтор/ивакафтор върху други лекарствени продукти или ефекта на други лекарствени продукти върху лумакафтор/ивакафтор. Дадената в Таблица 3 информация е главно от проучвания *in vitro*. Препоръките, дадени в „Клиничен коментар” в Таблица 3, се основават на проучванията за взаимодействия, клиничната значимост или прогнозираните взаимодействия поради пътищата за елиминиране. Взаимодействията, които имат най-голяма клинична значимост, са изброени най-напред.

Таблица 3: Установени и други потенциално значими взаимодействия - препоръки за дози при употреба на лумакафтор/ивакафтор с други лекарствени продукти

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Едновременно прилагани лекарствени продукти с най-голяма клинична значимост		
Антиалергични средства: Монтелукаст	↔ LUM, IVA	
	↓ монтелукаст Поради индуцирането на CYP3A/2C8/2C9 от LUM	Не се препоръчва корекция на дозата монтелукаст. Трябва да се приложи подходящо клинично наблюдение, според случая, когато се прилага едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на монтелукаст, което може да намали неговата ефикасност.
Фексофенадин	↔ LUM, IVA ↑ или ↓ фексофенадин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gp	Може да е необходима корекция на дозата фексофенадин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на фексофенадин.
Антибиотици: klarитромицин, телитромицин	↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от klarитромицин, телитромицин	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато klarитромицин или телитромицин се започват при пациенти, приемащи в момента лумакафтор/ивакафтор.
	↓ klarитромицин, телитромицин Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Дозата лумакафтор/ивакафтор трябва да се намали до една таблетка дневно за първата седмица от лечението, когато лумакафтор/ивакафтор се започва при пациенти, приемащи в момента klarитромицин или телитромицин. Трябва да се обмислят алтернативи на тези антибиотици, като азитромицин. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на klarитромицин и телитромицин, което може да понижи тяхната ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Еритромицин	<p>↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от еритромицин</p> <p>↓ еритромицин Поради индуцирането на CYP3A от LUM</p>	<p>Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато се прилага едновременно с еритромицин.</p> <p>Трябва да се обмислят алтернативи на еритромицин, като азитромицин. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на еритромицин, което може да намали неговата ефикасност.</p>
Антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	<p>↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от тези антиконвулсанти</p> <p>↓ карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин Поради индуцирането на CYP3A от LUM</p>	<p>Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези антиконвулсанти. Експозициите на ивакафтор и антиконвулсанта могат значително да се понижат, което може да намали ефикасността и на двете активни вещества.</p>

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Противогъбични средства: итраконазол*, кетоназол, позаконазол, вориконазол	\leftrightarrow LUM \uparrow IVA Поради инхибирането на CYP3A от тези противогъбични средства	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато тези противогъбични средства се започват при пациенти, приемащи в момента лумакафтор/ивакафтор.
	\downarrow итраконазол, кетоназол, вориконазол Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Дозата лумакафтор/ивакафтор трябва да се намали до една таблетка дневно за първата седмица от лечението, когато се започва лумакафтор/ивакафтор при пациенти, приемащи в момента тези противогъбични средства.
	\downarrow позаконазол Поради индуцирането на UGT от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези противогъбични средства. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за пробивни гъбични инфекции, ако са необходими подобни лекарствени продукти. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези противогъбични средства, което може да намали тяхната ефикасност.
Флуконазол	\leftrightarrow LUM \uparrow IVA Поради инхибирането на CYP3A от флуконазол	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато се прилага едновременно с флуконазол.
	\downarrow флуконазол Поради индуцирането от LUM; флуконазол се изчиства предимно чрез бъбречна екскреция като непроменено лекарство; слабо понижение на експозицията на флуконазол обаче се наблюдава при силни индуктори	Може да е необходима по-голяма доза флуконазол, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на флуконазол, което може да намали неговата ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Противовъзпалителни средства:		
Ибупрофен	↔ LUM, IVA ↓ ибупрофен Поради индуцирането на CYP3A/2C8/2C9 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза ибупрофен, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на ибупрофен, което може да намали неговата ефикасност.
Антимикобактериални средства:		
рифабутин, рифампицин*, рифапентин	↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от антимикобактериални средства ↓ рифабутин Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези антимикобактериални средства. Експозицията на ивакафтор ще се понижи, което може да намали ефикасността на лумакафтор/ивакафтор. Може да е необходима по-голяма доза рифабутин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на рифабутин, което може да намали неговата ефикасност.
	↔ рифампицин, рифапентин	
Бензодиазепини:		
мидазолам, триазолам	↔ LUM, IVA ↓ мидазолам, триазолам Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези бензодиазепини. Лумакафтор/ивакафтор ще понижи експозициите на мидазолам и триазолам, което ще намали тяхната ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Хормонални контрацептиви: етирил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени	↓ етинил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени Поради индуцирането на CYP3A/UGT от LUM	На хормоналните контрацептиви, включително прилаганите перорално, като инжекция, трансдермално и като импланти, не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрацепция, когато се прилагат едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на хормоналните контрацептиви, което може да намали тяхната ефикасност.
Имуносупресори: циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус (използвани след органна трансплантация)	↔ LUM, IVA ↓ циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези имуносупресори. Лумакафтор/ивакафтор ще понижи експозицията на тези имуносупресори, което може да намали тяхната ефикасност. Употребата на лумакафтор/ивакафтор при пациенти с органна трансплантация не е проучвана.
Инхибитори на протонната помпа: езомепразол, ланзопразол, омепразол	↔ LUM, IVA ↓ езомепразол, ланзопразол, омепразол Поради индуцирането на CYP3A/2C19 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези инхибитори на протонната помпа, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези инхибитори на протонната помпа, което може да намали тяхната ефикасност.
Билкови препарати: Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от жълтия кантарион	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с жълт кантарион. Експозицията на ивакафтор ще се понижи, което може да намали ефикасността на лумакафтор/ивакафтор.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Други едновременно приемани лекарствени продукти с клинична значимост		
Антиаритмични лекарства: Дигоксин	↔ LUM, IVA	
	↑ или ↓ дигоксин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gr	Серумната концентрация на дигоксин трябва да се наблюдава и дозата трябва да се титрира, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на дигоксин.
Антикоагуланти: дабигатран	↔ LUM, IVA	
	↑ или ↓ дабигатран Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gr	Трябва да се осигури подходящо клинично наблюдение, когато се прилага едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Може да е необходима корекция на дозата дабигатран, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на дабигатран.
Варфарин	↔ LUM, IVA	
	↑ или ↓ варфарин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на CYP2C9 от LUM	Трябва да се наблюдава Международното нормализирано съотношение (INR), когато се налага едновременно приложение на варфарин с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на варфарин.
Антидепресанти: циталопрам, есциталопрам, сертралин	↔ LUM, IVA	
	↓ циталопрам, есциталопрам, сертралин Поради индуцирането на CYP3A/2C19 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези антидепресанти, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези антидепресанти, което може да намали тяхната ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
Ефект	Клиничен коментар	
Бупропион	↔ LUM, IVA ↓ бупропион Поради индуцирането на CYP2B6 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза бупропион, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на бупропион, което може да намали неговата ефикасност.
Кортикостероиди, системни: метилпреднизолон, преднизон	↔ LUM, IVA ↓ метилпреднизолон, преднизон Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези системни кортикостероиди, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на метилпреднизолон и преднизон, което може да намали тяхната ефикасност.
Н2 блокери: Ранитидин	↔ LUM, IVA ↑ или ↓ ранитидин Поради потенциал индуциране или инхибиране на P-gp	Може да е необходима корекция на дозата ранитидин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на ранитидин.
Перорални хипогликемици: Репаглинид	↔ LUM, IVA ↓ репаглинид Поради индуцирането на CYP3A/2C8 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза репаглинид, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на репаглинид, което може да намали неговата ефикасност.

Бележка: ↑ = повишаване, ↓ = понижаване, ↔ = без промяна; LUM = лумакафтор; IVA = ивакафтор.

* Въз основа на клиничните проучвания за взаимодействия. Всички други показани взаимодействия са прогнозни.

Фалшиво положителни уринни тестове за THC

Има съобщения за фалшиво положителни уринни скрининг тестове за тетрахидроканабинол (tetrahydrocannabinol – THC), при пациенти, получаващи Orkambi. Трябва да се обмисли алтернативен метод за потвърждение, за да се потвърдят резултатите.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на лумакафтор/ивакафтор при бременни жени. Проучванията при животни с лумакафтор и ивакафтор не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с токсичност на развитието и репродуктивна токсичност, като ефекти се забелязват с ивакафтор само при токсични за майката дози (вж. точка 5.3). За предпочитане е, като предпазна мярка, да се избягва употребата на лумакафтор/ивакафтор по време на бременност, освен ако клиничното състояние на майката не изисква лечение с лумакафтор/ивакафтор.

Кърмене

Не е известно дали лумакафтор и/или ивакафтор и метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция и на лумакафтор, и на ивакафтор в млякото на женски плъхове в период на лактация. По същество, рисковете за кърмачето не могат да се изключат. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с лумакафтор/ивакафтор, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Липсват данни при хора за въздействието на лумакафтор и/или ивакафтор върху фертилитета. Лумакафтор няма никакво въздействие върху фертилитета и индекса на репродуктивността при мъжки и женски плъхове. Ивакафтор влошава фертилитета и индекса на репродуктивността при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ивакафтор, който е един от активните компоненти на Orkambi, повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ивакафтор може да причини замайване (вж. точка 4.8).

Пациентите, които получават замайване докато приемат Orkambi, трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, докато симптомите не намалеят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции в клиничните проучвания фаза 3 са диспнея (14,0% спрямо 7,8% на плацебо), диария (11,0% спрямо 8,4% на плацебо) и гадене (10,2% спрямо 7,6% на плацебо).

Сериозните нежелани реакции включват хепатобилиарни събития, напр. повишение на трансаминазите, холестатичен хепатит и чернодробна енцефалопатия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани реакции, установени в 24-седмичните, плацебо контролирани проучвания фаза 3 (изпитвания 1 и 2) при пациенти на възраст 12 и повече години, и в едно 24-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 7), които са

хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, са дадени в Таблица 4 и са изброени по системо-органен клас и честота. Нежелани реакции, наблюдавани само с ивакафтор, са дадени също и в Таблица 4. Нежеланите реакции са подредени според класификацията за честота на MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при пациенти, лекувани само с ивакафтор

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	много чести	Назофарингит*
	чести	Инфекция на горните дихателни пътища, ринит
Съдови нарушения	нечести	Хипертония
Нарушения на нервната система	много чести	Главоболие, замаяване*
	нечести	Чернодробна енцефалопатия [†]
Нарушения на ухото и лабиринта	чести	Болка в ухото*, ушен дискомфорт*, тинитус*, хиперемия на тъпанчевата мембрана*, вестибуларно нарушение*
	нечести	Конгестия на ухото*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	много чести	Назална конгестия, диспнея, продуктивна кашлица, повишено отделяне на храчки
	чести	Нарушено дишане, орофарингеална болка, синусна конгестия*, ринорея, фарингеална еритема*, бронхоспазм
Стомашно-чревни нарушения	много чести	Коремна болка*, болка в горната част на корема, диария, гадене
	чести	Флатуленция, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	чести	Повишени трансаминази
	нечести	Холестатичен хепатит [‡]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	чести	Нередовна менструация, дисменорея, метрорагия, образуване в гърдата*
	нечести	Менорагия, аменорея, полименорея, възпаление на гърдата*, гинекомастия*, нарушение на гръдното зърно*, болка в гръдното зърно*, олигоменорея
Изследвания	много чести	Бактерии в храчките*
	чести	Повишена креатинин фосфокиназа в кръвта
	нечести	Повишено кръвно налягане

* Нежелани реакции и честоти, наблюдавани при пациентите в клинични изпитвания с монотерапия с ивакафтор.

[†] 1 пациент от 738

[‡] 2 пациента от 738

Данните за безопасност при 1029 пациенти на възраст 12 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, лекувани с лумакафтор/ивакафтор за максимум 96 допълнителни седмици в ролуувър проучването за дългосрочната безопасност и ефикасност (изпитване 3), са подобни на данните от 24-седмичните, плацебо-контролирани проучвания (вж. точка 5.1).

Описание на подобрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нежелани реакции

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на максималните нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 0,8%, 2,0% и 5,2% и 0,5%, 1,9% и 5,1% съответно за пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор и с плацебо. Честотата на свързаните с трансаминазите нежелани реакции е 5,1% и 4,6% съответно при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при тези, които получават плацебо. Седем пациенти, които получават лумакафтор/ивакафтор, имат сериозни свързани с черния дроб нежелани реакции с повишени трансаминази, включително 3 с едновременно повишение на общия билирубин. След спиране на лумакафтор/ивакафтор показателите на чернодробната функция се връщат на изходното ниво или се подобряват съществено при всички пациенти (вж. точка 4.4).

Сред 7 пациенти с предварително съществуваща цироза и/или портална хипертония, които получават лумакафтор/ивакафтор в плацебо-контролираните проучвания фаза 3, влошаваща се чернодробна функция с повишени ALT, AST, билирубин и чернодробна енцефалопатия се наблюдава при един пациент. Събитието възниква в рамките на 5 дни от началото на приложението и отзвучава след спиране на лумакафтор/ивакафтор (вж. точка 4.4).

При пациенти с КФ с предварително съществуваща цироза с портална хипертония, които са лекувани с лумакафтор/ивакафтор, се съобщават постмаркетингови случаи на декомпенсация на чернодробната функция, включително водеща до смърт чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Респираторни нежелани реакции

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на респираторните нежелани реакции (напр. дискомфорт в гърдите, диспнея, бронхоспазм и нарушение на дишането) е 26,3% при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение със 17,0% при пациентите, които получават плацебо. Честотата на тези нежелани реакции е по-голяма при пациентите с нисък ФЕО₁ преди лечението. Приблизително три четвърти от събитията започват през първата седмица от лечението и при повечето пациенти събитията отзвучават без прекъсване на приложението. Повечето нежелани реакции са слаби или умерени по своята тежест, не са сериозни и не водят до спиране на лечението (вж. точка 4.4).

По време на 24-седмично, открито клинично проучване фаза 3b (изпитване 5) при 46 пациенти на възраст 12 и повече години с напреднало белодробно заболяване (ппФЕО₁ <40) [среден ппФЕО₁ 29,1 на изходното ниво (диапазон: 18,3 до 42,0)] честотата на респираторните нежелани реакции е 65,2%. В подгрупата от 28 пациенти, при които се започва лечение с пълната доза лумакафтор/ивакафтор (2 таблетки на всеки 12 часа), честотата е 71,4%, а при 18-те пациенти, при които се започва лечение с намалена доза лумакафтор/ивакафтор (1 таблетка на всеки 12 часа в продължение на максимум 2 седмици и след това увеличаване до пълната доза), честотата е 55,6%. От пациентите, при които се започва приложение на пълната доза лумакафтор/ивакафтор, един пациент получава сериозна респираторна нежелана реакция, дозата на трима пациенти впоследствие е намалена, а трима пациенти спират лечението. Не се наблюдават сериозни респираторни нежелани реакции, понижаване на дозата или спиране на лечението при пациенти, при които е започнато лечение с половината доза (вж. точка 4.4).

Менструални отклонения

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на комбинираните менструални отклонения (аменорея, дисменорея, менорагия, нередовна менструация, метрорагия, олигоменорея и полименорея) е 9,9% при лекуваните с лумакафтор/ивакафтор пациентки и 1,7% при лекуваните с плацебо жени. Тези менструални събития възникват по-често в подгрупата от пациентки, приемащи хормонални контрацептиви (25,0%), спрямо пациентките, които не приемат хормонални контрацептиви (3,5%) (вж. точка 4.5). Повечето от тези реакции са леки или умерено тежки и не са сериозни. При лекуваните с лумакафтор/ивакафтор пациентки приблизително две трети от тези реакции отзвучават и медианата на продължителност е 10 дни.

Повишено кръвно налягане

По време на изпитвания 1 и 2 нежелани реакции, свързани с повишено кръвно налягане (напр. хипертония, повишено кръвно налягане), се съобщават при 0,9% (7/738) от пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при нито един от пациентите, получавали плацебо.

При пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор (средно на изходното ниво 114 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно), максималното повишение от изходното ниво на средното систолно и диастолно кръвно налягане е съответно 3,1 mmHg и 1,8 mmHg. При пациентите, получавали плацебо (средно на изходното ниво 114 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно), максималното увеличение от изходното ниво на средното систолно и диастолно кръвно налягане е съответно 0,9 mmHg и 0,9 mmHg.

Процентът на пациентите, които имат стойност на систолното кръвно налягане >140 mmHg или на диастолното кръвно налягане >90 mmHg в поне два случая, е съответно 3,4% и 1,5% при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с 1,6% и 0,5% при пациентите, които получават плацебо (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните за безопасност са оценени при 60 пациенти на възраст от 2 до 5 години (изпитване 8), 161 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитвания 6 и 7) и при 194 пациенти на възраст от 12 до 17 години с КФ, които са хомозиготи за *F508del* мутацията и които получават лумакафтор/ивакафтор в клиничните проучвания. Пациенти на възраст от 12 до 17 години са включени в изпитвания 1 и 2.

Профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти общо взето съвпада с този при възрастните пациенти.

Данните за дългосрочната безопасност от едно 96-седмично rollover разширено проучване при 57 пациенти на възраст 2 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, общо взето съответстват на 24-седмичното предшестващо изпитване при пациенти на възраст от 2 до 5 години (изпитване 8) и данните за безопасност при пациенти на възраст от 6 до 11 години.

Данните за дългосрочната безопасност от едно 96-седмично rollover разширено проучване при 239 пациенти на възраст 6 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена (изпитване 9), общо взето съответстват на 24-седмичните предшестващи изпитвания при пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 6 и изпитване 7).

Описание на подобрани нежелани реакции при пациенти на възраст от 6 до 11 години

Хепатобилиарни нежелани реакции

По време на 24-седмичното, открито клинично проучване фаза 3 при 58 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 6) честотата на максимални нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 5,3%, 8,8% и 19,3%. Няма пациенти с нива на общ билирубин >2 x ULN.

Приложението на лумакафтор/ивакафтор не се прекъсва или успешно се подновява след прекъсване при всички пациенти с повишение на трансаминазите, с изключение на 1 пациент, който спира окончателно лечението.

По време на 24-седмичното, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при 204 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 7) честотата на максимални нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 1,0%, 4,9% и 12,6% при пациентите на лумакафтор/ивакафтор и 2,0%, 3,0% и 7,9% при пациентите, лекувани с плацебо. Няма пациенти с нива на общ билирубин >2 x ULN. Двама пациенти в групата на лумакафтор/ивакафтор и двама пациенти в групата на плацебо спират окончателно лечението поради повишаване на трансаминазите.

Респираторни нежелани реакции

По време на 24-седмичното, открито клинично проучване фаза 3 (изпитване 6) при 58 пациенти на възраст от 6 до 11 години (средната изходна стойност на ппФЕО₁ е 91,4) честотата на респираторните нежелани реакции е 6,9% (4/58).

По време на 24-седмичното, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 (изпитване 7) при пациенти на възраст от 6 до 11 години (средната изходна стойност на ппФЕО₁ е 89,8) честотата на респираторните нежелани реакции е 18,4% при пациентите на лумакафтор/ивакафтор и 12,9% при пациентите на плацебо. При серийни спирометрични измервания след прилагане на дозата се наблюдава влошаване на ппФЕО₁ при започване на терапията. Абсолютната промяна от преди прилагането към 4-6 часа след прилагането е -7,7 в ден 1 и -1,3 в ден 15 при пациентите на лумакафтор/ивакафтор. Влошаването след прилагането отшумява до седмица 16.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за предозиране с лумакафтор/ивакафтор. Лечението при предозиране се състои в общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Нежеланите реакции, които възникват с повишена честота $\geq 5\%$ в периода на супратерапевтична доза в сравнение с периода на терапевтичната доза, са главоболие, генерализиран обрив и повишена трансаминаза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система; АТС код: R07AX30

Механизъм на действие

Протеинът CFTR е хлорен канал, присъстващ на повърхността на епителните клетки в множество органи. *F508del* мутацията повлиява протеина CFTR по редица начини, преди всичко причинявайки дефект в неговото клетъчно формиране и транспорт, което понижава количеството CFTR на клетъчната повърхност. Малкото количество F508del-CFTR, което достига клетъчната повърхност, има ниска вероятност за отваряне на канала (каналопатия). Лумакафтор е CFTR коректор, който действа пряко върху F508del-CFTR, като подобрява неговото клетъчно формиране и транспорт и по този начин увеличава количеството функционален CFTR на клетъчната повърхност. Ивакафтор потенцира CFTR, като улеснява повишения транспорт на хлориди, посредством повишаване на вероятността за отваряне на канала, изграден от протеина CFTR на клетъчната повърхност. Комбинираният ефект на лумакафтор и ивакафтор се изразява в увеличено количество и функция на F508del-CFTR на клетъчната повърхност, водещо до повишен транспорт на хлориди. Точните механизми, чрез които лумакафтор подобрява клетъчното формиране и транспорт на F508del-CFTR и ивакафтор потенцира F508del-CFTR, не са известни.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хлоридите в потта

Промените в хлоридите в потта, в отговор на лумакафтор самостоятелно или в комбинация с ивакафтор, са оценени в едно двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза 2 при пациенти с КФ на възраст 18 и повече години. В това изпитване 10 пациенти (хомозиготи за *F508del-CFTR* мутация) са завършили лечението само с лумакафтор 400 mg през 12 часа за 28 дни, след което е добавен ивакафтор 250 mg през 12 часа за още 28 дни, а 25 пациенти (хомозиготи или хетерозиготи за *F508del*) са завършили лечението с плацебо. Разликата в лечението между лумакафтор 400 mg през 12 часа самостоятелно и плацебо, оценена като средна промяна в хлоридите в потта от изходното ниво до ден 28, е статистически значима при -8,2 mmol/l (95% ДИ: -14; -2). Разликата в лечението между комбинацията на лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо, оценена като средна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до ден 56, е статистически значима при -11 mmol/l (95% ДИ: -18; -4).

В изпитване 7 (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“) при пациенти хомозиготи за *F508del-CFTR* мутацията на възраст от 6 до 11 години, разликата в лечението (средна стойност по метода на най-малките квадрати, LS mean) при хлоридите в потта за абсолютната промяна на седмица 24 в сравнение с плацебо е -24,9 mmol/l (номинално $P < 0,0001$). Разликата в лечението (LS mean) при хлоридите в потта за средната абсолютна промяна на ден 15 и на седмица 4 в сравнение с плацебо е -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; номинално $P < 0,0001$).

Промени във ФЕО₁

Промените в ппФЕО₁ в отговор само на лумакафтор или в комбинация с ивакафтор също са оценени в двойносляпото, плацебо-контролирано изпитване фаза 2 при пациенти с КФ на възраст 18 и повече години. Разликата в лечението между само лумакафтор 400 mg през 12 часа и плацебо, оценена като средна абсолютна промяна в ппФЕО₁, е -4,6 процентни точки (95% CI: -9,6; 0,4) от изходното ниво до ден 28, 4,2 процентни точки (95% CI: -1,3; 9,7) от изходното ниво до ден 56, и 7,7 процентни точки (95% CI: 2,6; 12,8; статистически значима) от ден 28 до ден 56 (след добавянето на ивакафтор към монотерапията с лумакафтор).

Понижение на сърдечната честота

По време на 24-седмичните, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 максимално понижение на средната сърдечна честота от 6 удара в минута (bpm) от изходното ниво се наблюдава в ден 1 и ден 15 около 4 до 6 часа след приложението. Сърдечната честота не се проследява след ден 15 в периода след приложението при тези проучвания. От седмица 4 промяната в средната сърдечна честота преди прилагането на дозата варира от 1 до 2 bpm под изходното ниво при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор. Процентът на пациентите със стойности на сърдечната честота < 50 bpm при лечението е 11% при пациентите, които получават лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с 4,9% при пациентите, които получават плацебо.

Сърдечна електрофизиология

Не се наблюдават значими изменения на QTc интервала или кръвното налягане в едно цялостно клинично проучване на QT, оценяващо лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа и лумакафтор 1000 mg веднъж дневно/ивакафтор 450 mg през 12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитвания при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена

Ефикасността на лумакафтор/ивакафтор при пациенти с КФ, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания при 1108 клинично стабилни пациенти с КФ, в които 737 пациенти са рандомизирани да получават лумакафтор/ивакафтор. Пациентите и в двете изпитвания са рандомизирани 1:1:1 да получават лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа, лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа или плацебо. Пациентите приемат проучваното лекарство с храна, съдържаща мазнини, в продължение на

24 седмици в добавка към техните предписани терапии за КФ (напр. бронходилататори, инхалаторни антибиотици, дорназа алфа и хипертоничен физиологичен разтвор). Пациентите в тези изпитвания са подходящи за прехвърляне в заслепено разширено проучване.

Изпитване 1 оценява 549 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години (средна възраст 25,1 години) с процент прогнозиран ФЕО₁ (ппФЕО₁) при скрининга между 40-90 (среден ппФЕО₁ 60,7 на изходното ниво [диапазон: 31,1 до 94,0]). Изпитване 2 оценява 559 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 25,0 години) с ппФЕО₁ при скрининга между 40-90 (среден ппФЕО₁ 60,5 на изходното ниво [диапазон: 31,3 до 99,8]). Пациентите с анамнеза за колонизация с микроорганизми като *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus* или с отклонения в 3 или повече чернодробни функционални показатели (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 пъти ULN или общ билирубин ≥ 2 пъти ULN) са изключени.

Първичната крайна точка за ефикасност и в двете проучвания е абсолютната промяна от изходното ниво в ппФЕО₁ на седмица 24. Другите променливи за ефикасност включват относителната промяна от изходното ниво в ппФЕО₁, абсолютната промяна от изходното ниво в BMI (body mass index, индекс на телесното тегло), абсолютната промяна от изходното ниво в респираторния домейн на CFQ-R, делът на пациентите, постигащи $\geq 5\%$ относителна промяна от изходното ниво в ппФЕО₁ на седмица 24, и броят белодробни обострения (включително налагащите хоспитализация или лечение с интравенозни антибиотици) до седмица 24.

И в двете изпитвания лечението с лумакафтор/ивакафтор довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО₁ (Таблица 5). Средното подобрение на ппФЕО₁ настъпва бързо (ден 15) и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечение. На ден 15 разликата в лечението между лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо за средната абсолютната промяна (95% ДИ) на ппФЕО₁ от изходното ниво е 2,51 процентни точки в сборните изпитвания 1 и 2 ($P < 0,0001$). Наблюдават се подобрения на ппФЕО₁ независимо от възрастта, тежестта на заболяването, пола и географския регион. Изпитванията фаза 3 на лумакафтор/ивакафтор включват 81 пациенти с ппФЕО₁ < 40 на изходното ниво. Разликата в лечението при тази подгрупа е сравнима с наблюдаваната при пациенти с ппФЕО₁ ≥ 40 . На седмица 24 разликата между лечението с лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо за средната абсолютната промяна (95% ДИ) в ппФЕО₁ от изходното ниво в сборните изпитвания 1 и 2 е 3,39 процентни точки ($P = 0,0382$) за пациентите с ппФЕО₁ < 40 и 2,47 процентни точки ($P < 0,0001$) за пациенти с ппФЕО₁ ≥ 40 .

Таблица 5: Резюме на първичните и основните вторични резултати в изпитване 1 и изпитване 2*

		Изпитване 1		Изпитване 2		Сборно (изпитване 1 и изпитване 2)	
		Плацебо (n=184)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=182)	Плацебо (n=187)	LUM 400 mg през 12 часа/IVA 250 mg през 12 часа (n=187)	Плацебо (n=371)	LUM 400 mg през 12 часа/IVA 250 mg през 12 часа (n=369)
Абсолютна промяна на ппФЕО ₁ на седмица 24 (процентни точки)	Разлика в лечението	–	2,41 ($P=0,0003$) [†]	–	2,65 ($P=0,0011$) [†]	–	2,55 ($P<0,0001$)
	Промяна вътре в групата	-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 ($P<0,0001$)
Относителна промяна на ппФЕО ₁ на седмица 24 (%)	Разлика в лечението	–	4,15 ($P=0,0028$) [†]	–	4,69 ($P=0,0009$) [†]	–	4,4 ($P<0,0001$)
	Промяна вътре в групата	-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 ($P<0,0001$)
Абсолютна промяна на BMI на седмица 24 (kg/m ²)	Разлика в лечението	–	0,13 ($P=0,1938$)	–	0,36 ($P<0,0001$) [†]	–	0,24 ($P=0,0004$)
	Промяна вътре в групата	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 ($P<0,0001$)
Абсолютна промяна в скората	Разлика в лечението	–	1,5 ($P=0,3569$)	–	2,9 ($P=0,0736$)	–	2,2 ($P=0,0512$)

		Изпитване 1		Изпитване 2		Сборно (изпитване 1 и изпитване 2)	
		Плацебо (n=184)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=182)	Плацебо (n=187)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=187)	Плацебо (n=371)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=369)
на респираторния домейн CFQ-R на седмица 24 (точки)	Промяна вътре в групата	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)
Дял на пациентите с $\geq 5\%$ относителна промяна на ппФЕО ₁ на седмица 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Съотношение на вероятностите	–	1,43 (P=0,1208)	–	1,90 (P=0,0032)	–	1,66 (P=0,0013)
Брой белодробни обострения до седмица 24	Бр. събития (честота на 48 седм)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Съотношение на честотата	–	0,66 (P=0,0169)	–	0,57 (P=0,0002)	–	0,61 (P<0,0001)

*Във всяко проучване е извършена процедура за йерархично изследване в рамките на всяко рамо на активно лечение за първичните и вторичните крайни точки спр. плацебо; $P \leq 0,0250$ на всяка стъпка, като това ниво на статистическа значимост се изисква също и за всички предишни тестове.

†Показва статистическа значимост, потвърдена в процедурата за йерархично изследване.

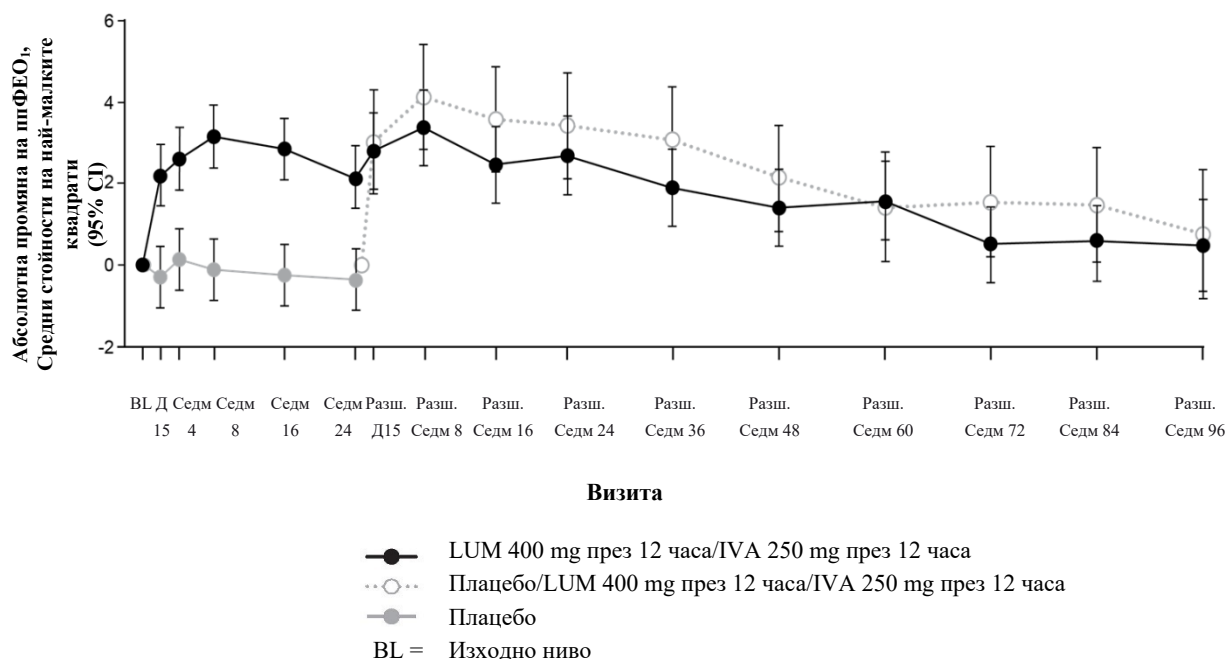
На седмица 24 делът на пациентите, които остават без белодробни обострения, е значително по-висок при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с плацебо. В сборния анализ съотношението на честотата на обостренията до седмица 24 при участниците, лекувани с лумакафтор/ивакафтор (лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа; $n=369$), е 0,61 ($P<0,0001$), което представлява понижение с 39% спрямо плацебо. Честотата на събитията на година, изчислена средногодишно до 48 седмици, е 0,70 в групата на лумакафтор/ивакафтор и 1,14 в групата на плацебо. Лечението с лумакафтор/ивакафтор значително понижава риска от обострения, налагащи хоспитализиране, спрямо плацебо с 61% (съотношение на честотата=0,39; $P<0,0001$; честота на събитията за 48 седмици 0,17 за лумакафтор/ивакафтор и 0,45 за плацебо) и намалява обостренията, налагащи лечение с интравенозни антибиотици, с 56% (съотношение на честотата=0,44; $P<0,0001$; честота на събитията за 48 седмици 0,25 за лумакафтор/ивакафтор и 0,58 за плацебо). Тези резултати не се смятат за статистически значими в рамките на йерархията на изследванията за индивидуалните проучвания.

Ролоувър изпитване за дългосрочна безопасност и ефикасност

Изпитване 3 е фаза 3 паралелногрупово, многоцентрово ролоувър разширено проучване при пациенти с КФ, което включва пациенти на възраст 12 и повече години от изпитване 1 и изпитване 2. Това разширено изпитване е проектирано да оцени безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с лумакафтор/ивакафтор. От всичките 1108 пациенти, които получават някакво лечение в изпитване 1 или изпитване 2, 1029 (93%) получават активно лечение (лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа или лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа) в изпитване 3 за максимум 96 допълнителни седмици (т.е. за общо 120 седмици). Първичният анализ на ефикасността на това разширено проучване включва данни до седмица 72 от изпитване 3 с анализ за чувствителност, който включва данни до седмица 96 от изпитване 3.

Пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор в изпитване 1 или изпитване 2, показват ефект, който се запазва по отношение на изходното ниво след допълнителни 96 седмици през цялото изпитване 3. При пациентите, които преминават от плацебо на активно лечение, се наблюдават подобни промени като наблюдаваните при пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор в изпитване 1 или изпитване 2 (вж. Таблица 5). Резултатите от изпитване 3 са представени на Фигура 1 и в Таблица 6.

Фигура 1. Абсолютна промяна от изходното ниво в процент прогнозиран ФЕО₁ при всяка визита†



† От изпитвания 1, 2 и 3.

Таблица 6: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 3*

Изходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=176)**			Лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=369)†		
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Р стойност	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Р стойност
ппФЕО ₁ на изходно ниво‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Абсолютна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво (процентни точки)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Относителна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво (%)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Изходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=176)**			Лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=369)†		
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	P стойност	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	P стойност
ВМІ на изходното ниво (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Абсолютна промяна на ВМІ от изходното ниво (kg/m²)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Скор на респираторния домейн CFQ-R на изходното ниво (точки)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Абсолютна промяна в скор на респираторния домейн CFQ-R (точки)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Брой на белодробните обострения (събития) ** † ***						
Брой събития за пациентогодина (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Брой събития за пациентогодина, налагащи хоспитализация (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Брой събития за пациентогодина, налагащи интравенозно приложение на антибиотици (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Общо 82% (421 от 516 подходящи пациенти) завършват 72 седмици от това проучване; 42% завършват 96 седмици. Мнозинството от пациентите прекъсват по причини, различни от безопасност.

** За пациентите, които продължават от изпитвания 1 и 2 (групата от плацебо на лумакафтор/ивакафтор), общата експозиция е до максимум 96 седмици. Резултатите за групата на доза лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа са в съответствие с препоръчителната дозировка.

*** Тази честота на събитията за пациентогодина е изчислена средногодишно до 48 седмици.

† За пациентите, които продължават от изпитвания 1 и 2 (групата от лумакафтор/ивакафтор на лумакафтор/ивакафтор), общата експозиция е до максимум 120 седмици. Резултатите за групата на доза лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа са в съответствие с препоръчителната дозировка.

‡ Изходното ниво за групата, преминала от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа, е изходното ниво за изпитване 3. Изходното ниво за групата на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа е изходното ниво за изпитване 1 и 2.

Изпитване при пациенти с КФ, които са хетерозиготи за F508del мутацията на CFTR гена
Изпитване 4 е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо–контролирано изпитване фаза 2 при 125 пациенти с КФ на възраст 18 и повече години, които имат ппФЕО₁ от 40-90 включително, и F508del мутацията в един алел плюс втори алел с мутация, за която се

прогнозира, че може да доведе до липса на продукция на CFTR или CFTR, който не реагира на ивакафтор *in vitro*.

Пациентите получават или лумакафтор/ивакафтор (n=62), или плацебо (n=63) в добавка към техните предписани КФ терапии. Първичната крайна точка е подобрение на белодробната функция, определено от средната абсолютна промяна от изходното ниво в ден 56 на ппФЕО₁. Лечението с лумакафтор/ивакафтор не води до значимо подобрение на ппФЕО₁ в сравнение с плацебо при пациентите с КФ, хетерозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена (разлика в лечението 0,60 [P=0,5978]) и до значими подобрения на ВМІ или теглото (вж. точка 4.4).

Изпитвания при пациенти с КФ на възраст от 6 до 11 години, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена

Изпитване 7 е 24-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при 204 пациенти с КФ на възраст от 6 до 11 години (средна възраст 8,8 години). Изпитване 7 оценява участници с индекс на белодробен клирънс (*lung clearance index* - LCI_{2,5}) ≥7,5 при първоначалната визита за скрининг (средно LCI_{2,5} 10,28 на изходното ниво [диапазон: 6,55 до 16,38]) и ппФЕО₁ ≥70 при скрининга (среден ппФЕО₁ 89,8 на изходното ниво [диапазон: 48,6 до 119,6]). Пациентите получават или лумакафтор 200 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа (n=103), или плацебо (n=101) в добавка към предписаните им терапии за КФ. Пациентите, които имат отклонения в 2 или повече чернодробни функционални показатели (ALT, AST, AP, GGT ≥3 пъти x ULN), или ALT или AST >5 пъти x ULN, или общ билирубин >2 пъти x ULN, са изключени.

Първичната крайна точка за ефикасност е абсолютната промяна в LCI_{2,5} от изходното ниво до седмица 24. Основните вторични крайни точки включват средната абсолютна промяна от изходното ниво в хлоридите в потта на ден 15 и седмица 4 и на седмица 24 (вж.

„Фармакодинамични ефекти“), абсолютната промяна от изходното ниво в ВМІ на седмица 24, абсолютната промяна от изходното ниво в респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24.

Тези резултати са дадени в Таблица 7 по-долу:

Таблица 7: Резюме на първичните и основните вторични резултати в изпитване 7

		Плацебо (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg на всеки 12 часа (n=103)
Първична крайна точка			
Абсолютна промяна в индекса на белодробен клирънс (LCI_{2,5}) от изходното ниво до седмица 24	Разлика в лечението	–	-1,09 (P<0,0001)
	Промяна вътре в групата	0,08 (P=0,5390)	-1,01 (P<0,0001)
Основни вторични крайни точки *			
Абсолютна промяна в ВМІ на седмица 24 (kg/m²)	Разлика в лечението	–	0,11 (P=0,2522)
	Промяна вътре в групата	0,27 (P=0,0002)	0,38 (P<0,0001)
Абсолютна промяна в скора на респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24 (точки)	Разлика в лечението	–	2,5 (P=0,0628)
	Промяна вътре в групата	3,0 (P=0,0035)	5,5 (P<0,0001)

* Изпитването включва основни вторични и други вторични крайни точки.

Процентът прогнозиран ФЕО₁ е също оценен като клинично значима друга вторична крайна точка. При пациентите на лумакафтор/ивакафтор разликата в лечението за абсолютната промяна в ппФЕО₁ от изходното ниво до седмица 24 е 2,4 (P=0,0182).

Пациенти с КФ на възраст 6 и повече години от изпитване 6 и изпитване 7 са включени във фаза 3 многоцентрово, rollover разширено проучване (изпитване 9). Това разширено изпитване е предназначено да се оцени безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с лумакафтор/ивакафтор. От всички 262 пациенти, които получават някакво лечение в изпитване 6 или изпитване 7, 239 (91%) получават активно лечение (пациентите на възраст от 6 до <12 години получават лумакафтор 200 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа; пациентите на възраст ≥12 години получават лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа) в разширеното проучване за 96 допълнителни седмици (т.е. за общо 120 седмици) (вж. точка 4.8). Вторичните резултати за ефикасност и честотата на събитието белодробно обостряне на пациентогодина са представени в Таблица 8.

Таблица 8: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 9

Исходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор/ивакафтор (P-L/I) (n = 96)*	Лумакафтор/ивакафтор – лумакафтор/ивакафтор (L/I-L/I) (n = 143)*
	Средна стойност (SD) n = 101	Средна стойност (SD) n = 128
LCI_{2.5}†** на изходното ниво	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Абсолютна промяна на LCI_{2.5} от изходното ниво		
Седмица 96 от разширеното изпитване	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
BMI на изходното ниво (kg/m²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Абсолютна промяна на BMI от изходното ниво (kg/m²)		
Седмица 96 от разширеното изпитване	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Скор на респираторния домейн на CFQ-R‡ (точки) на изходното ниво	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн на CFQ-R (точки)		
Седмица 96 от разширеното изпитване	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

Таблица 8: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 9

Исходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор/ивакафтор (P-L/I) (n = 96)*	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Лумакафтор/ивакафтор – лумакафтор/ивакафтор (L/I-L/I) (n = 143)*	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)
	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)
Брой белодробни обостряния (събития) (изпитване 7 FAS и ROS)†				
Брой събития на пациентогодина (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Участници, третиран с плацебо в изпитване 7 (n=96) и преминали на активно лечение с LUM/IVA в разширеното проучване (P-L/I). Участници, лекувани с LUM/IVA във всяко от предшестващите проучвания [изпитване 6 (n=49) или изпитване 7 (n=94)], и продължили на активно лечение с LUM/IVA в разширението (L/I-L/I).

‡Изходното ниво и за двете групи (P-L/I и L/I-L/I) е изходното ниво в изпитване 6 и изпитване 7 (предшестващо изпитване) и съответният брой (n) се отнася до групата за анализ в предшестващото проучване.

**Подпроучването LCI включва 117 участници в групата на L/I-L/I и 96 участници в групата на P-L/I.

†FAS = групата за пълен анализ (n=103) включва участници, които получават L/I в изпитване 7 и в изпитване 9, оценени в кумулативния период на проучване за L/I; ROS = групата за rollover (n=96) включва участници, които получават плацебо в изпитване 7 и L/I в изпитване 9, оценени в рамките на настоящия период за изпитване 9.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Orkambi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при кистозна фиброза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията (AUC) на лумакафтор е приблизително 2 пъти по-висока при здрави възрастни доброволци в сравнение с експозицията при пациенти с КФ. Експозицията на ивакафтор е подобна между здравите възрастни доброволци и пациентите с КФ. След приложение два пъти дневно плазмените концентрации в стационарно състояние на лумакафтор и ивакафтор при здрави участници общо взето се достигат след приблизително 7 дни лечение, с коефициент на кумулация приблизително 1,9 за лумакафтор. Експозицията в стационарно състояние на ивакафтор е по-ниска от тази в ден 1 поради индуцирания CYP3A ефект на лумакафтор (вж. точка 4.5).

След перорално приложение на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа след хранене средни стойности в стационарно състояние (\pm SD) за AUC_{0-12h} и C_{max} са съответно 198 (64,8) μ g·час/ml и 25,0 (7,96) μ g/ml за лумакафтор и съответно 3,66 (2,25) μ g·час/ml и 0,602 (0,304) μ g/ml за ивакафтор. След перорално приложение само на ивакафтор като 150 mg през 12 часа след хранене средните стойности в стационарно състояние (\pm SD) за AUC_{0-12h} и C_{max} са съответно 9,08 (3,20) μ g·час/ml и 1,12 (0,319) μ g/ml.

Абсорбция

След многократни перорални дози лумакафтор експозицията на лумакафтор като цяло се увеличава пропорционално на дозата в диапазона от 50 mg до 1000 mg през 24 часа. Експозицията на лумакафтор се увеличава приблизително 2,0 пъти, когато се дава с храна, съдържаща мазнини, спрямо приема на гладно. Медианата (диапазон) на t_{max} на лумакафтор е приблизително 4,0 часа (2,0; 9,0) след хранене.

След приложението на многократни перорални дози ивакафтор в комбинация с лумакафтор експозицията на ивакафтор като цяло се увеличава с дозата от 150 mg през 12 часа до 250 mg през 12 часа. Експозицията на ивакафтор, приложен в комбинация с лумакафтор, се увеличава приблизително 3 пъти, когато на здрави доброволци се дава с храна, съдържаща мазнини. Ето защо лумакафтор/ивакафтор трябва да се прилага с храна, съдържаща мазнини. Медианата (диапазон) на t_{max} на ивакафтор е приблизително 4,0 часа (2,0; 6,0) след хранене.

Разпределение

Приблизително 99% от лумакафтор се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин. След перорално приложение на 400 mg през 12 часа при пациенти с КФ след хранене типичният привиден обем на разпределение за централния и периферните компартименти [коефициент на вариация в проценти (CV)] е изчислен съответно на 23,5 l (48,7%) и 33,3 l (30,5%).

Приблизително 99% от ивакафтор се свързват с плазмените протеини, предимно с алфа 1-кисел гликопротеин и албумин. След перорално приложение на ивакафтор 250 mg през 12 часа в комбинация с лумакафтор типичният привиден обем на разпределение за централния и периферните компартименти (CV) е изчислен съответно на 95,0 l (53,9%) и 201 l (26,6%).

Проучванията *in vitro* показват, че лумакафтор е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

Биотрансформация

Лумакафтор не се метаболизира в значителна степен при хора, като основната част от лумакафтор се екскретира непроменена с фецеса. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че лумакафтор се метаболизира главно чрез оксидиране и глюкурониране.

Ивакафтор се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че ивакафтор се метаболизира основно чрез CYP3A. M1 и M6 са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. M1 притежава приблизително една шеста от ефикасността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от ефикасността на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Елиминиране

След перорално приложение на лумакафтор основната част от лумакафтор (51%) се екскретира непроменена с фецеса. Има незначителна екскреция с урината на лумакафтор като непроменено лекарство. Привидният терминален полуживот е приблизително 26 часа. Типичният привиден клирънс CL/F (CV) на лумакафтор е изчислен на 2,38 l/час (29,4%) за пациентите с КФ.

След перорално приложение само на ивакафтор основната част от ивакафтор (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. Има незначителна екскреция на ивакафтор с урината като непроменено лекарство. При здрави участници полуживотът на ивакафтор, когато се дава с лумакафтор, е приблизително 9 часа. Типичният CL/F (CV) на ивакафтор, когато се дава в комбинация с лумакафтор, се изчислява на 25,1 l/час (40,5%) за пациентите с КФ.

Специални популации

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на лумакафтор/ивакафтор за 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат по-високи експозиции ($AUC_{0-12\text{час}}$ с приблизително 50% и C_{max} с приблизително 30%) в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели. Влиянието на лека степен на

чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh, скор 5 до 6) върху фармакокинетиката на лумакафтор, даван в комбинация с ивакафтор, не е проучвано, но се очаква увеличението на експозицията да бъде по-малко от 50%.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор 10 до 15), но се очаква експозицията да е по-висока, отколкото при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4, и 4.8).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с лумакафтор/ивакафтор при пациенти с бъбречно увреждане. При едно фармакокинетично проучване при хора само с лумакафтор има минимално елиминиране на лумакафтор и неговите метаболити в урината (само 8,6% от общата радиоактивност се открива в урината с 0,18% като непроменено изходно вещество). При едно фармакокинетично проучване при хора само с ивакафтор има минимално елиминиране на ивакафтор и неговите метаболити в урината (само 6,6% от общата радиоактивност се открива в урината). Популационен фармакокинетичен анализ на клирънса спрямо креатининовия клирънс не показва тенденция за лица с лека и умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на лумакафтор/ивакафтор при пациенти на възраст 65 или повече години не са оценявани.

Пол

Ефектът на пола върху фармакокинетиката на лумакафтор е оценен чрез популационен фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания на лумакафтор, даван в комбинация с ивакафтор. Резултатите не показват клинично значима разлика във фармакокинетичните параметри за лумакафтор или ивакафтор между мъже и жени. Не се налага корекция на дозите според пола.

Педиатрична популация

Експозициите при възрастни и при педиатричната популация са подобни въз основа на популационните (ФК) анализи, представени в Таблица 9:

Таблица 9: Средна експозиция (SD) за лумакафтор и ивакафтор по възрастови групи

Възрастова група	Доза	Средна за лумакафтор (SD) AUC _{ss} (µg/ml*h)	Средна за ивакафтор (SD) AUC _{ss} (µg/ml*h)
Пациенти на възраст от 6 до 11 години	лумакафтор 200 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Пациенти на възраст от 12 до под 18 години	лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лумакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са провеждани специални проучвания за оценка на фототоксичния потенциал

на лумакафтор; оценката на наличните неклинични и клинични данни обаче не предполага склонност към фототоксичност.

Ивакафтор

Наблюдавани са ефекти в проучванията с многократни дози само при експозиции, считани за достатъчно по-големи (>25, >45 и >35 пъти съответно за мишки, плъхове и кучета) от максималната експозиция на ивакафтор при хора, когато се прилага като Orkambi, което показва слабо значение за клиничното приложение. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Фармакологични изследвания за безопасност

Ивакафтор води до зависим от концентрацията инхибиторен ефект върху остатъчните потоци на hERG (човешки Ether-à-go-go Related ген) с IC₁₅ 5,5 µM, в сравнение с C_{max} (1,5 µM) за ивакафтор при терапевтичната доза лумакафтор/ивакафтор. Не се наблюдава обаче индуцирано от ивакафтор удължаване на QT интервала при телеметрично проучване при кучета с единични дози до 60 mg/kg или при измервания на ЕКГ от проучвания с многократно приложение с продължителност до 1 година при дозово ниво 60 mg/kg/ден при кучета (C_{max} след 365 дни = 36,2 до 47,6 µM). Ивакафтор води до свързано с дозата, но временно повишение на параметрите на кръвното налягане при кучета при единични перорални дози до 60 mg/kg (вж. точка 5.1).

Бременност и фертилитет

Ивакафтор не е тератогенен, когато се прилага перорално на бременни плъхове и зайци в стадия на органогенеза от ембрионалното развитие, съответно при дози приблизително 7 пъти (експозицията на ивакафтор и метаболитите) и 46 пъти над експозицията на ивакафтор при хора при терапевтичната доза лумакафтор/ивакафтор. При токсични дози за майката при плъхове ивакафтор води до понижения на феталното телесно тегло, повишение в честотата на вариациите на цервикалните ребра, хипопластични ребра, вълнообразни ребра и дефекти на стернума, включително фузии. Значението на тези резултати при хора не е известно.

Ивакафтор засяга фертилитета и индекса за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове при дози 200 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително съответно 11 и 7 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити, екстраполирани от експозициите на ден 90 при 150 mg/kg/ден в 6-месечното проучване за токсичност при многократно прилагане и експозициите на гестационен ден 17 в пилотното проучване за ембриофетално развитие за този вид), когато лекарството е дадено на майката преди и по време на ранната бременност. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета на мъжките и женските животни и индекса за репродуктивна способност при дози ≤ 100 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително съответно 8 и 5 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити, екстраполирани от експозициите на ден 90 при 100 mg/kg/ден в 6-месечното проучване за токсичност при многократно приложение и експозициите на гестационен ден 17 в проучването за ембриофетално развитие за този вид). При бременни плъхове и зайци се наблюдава преминаване на ивакафтор през плацентата.

Пери- и постнатално развитие

Ивакафтор не причинява дефекти при развитието в поколението на бременни плъхове, които са получавали перорални дози от 100 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително 4 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити) от забременяването до раждането и отбиването. Дозировки над 100 mg/kg/ден водят до индекси на преживяемост и лактация съответно 92% и 98% от контролните стойности, както и до намаление на телесното тегло на малките.

Ювенилни животни

Катаракта се наблюдава при ювенилни плъхове, третирани с ивакафтор 0,32 пъти над максималната препоръчителна доза при хора на базата на системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага едновременно с лумакафтор като Orkambi. Не е наблюдавана поява на катаракта при фетуси на плъхове, получени от майки, третирани в стадия на органогенезата от ембрионалното развитие, при малки с известна експозиция чрез погълнатото мляко преди отбиване или в проучванията с ивакафтор за токсичност при многократно приложение. Потенциалната значимост на тези находки при хората е неизвестна.

Лумакафтор и ивакафтор

Проучванията за токсичност при многократно приложение, включващи едновременното приложение на лумакафтор и ивакафтор, не показват конкретен риск за хората по отношение на потенциал за адитивна и/или синергична токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Хипромелозен ацетат сукцинат
Повидон (K30)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Обвивка

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Кармин (E120)
Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133)
Индигокармин алуминиев лак (E132)

Печатно мастило

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол
Амоняк, концентриран разтвор

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

3 години

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/поливинилхлорид (PVC), запечатан с алуминиево фолио с хартиено покритие.

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

Опаковка, съдържаща 112 (4 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

Опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки.

Групови опаковки, съдържащи 112 (4 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 100 mg лумакафтор (lumacaftor) и 125 mg ивакафтор (ivacaftor).

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше

Всяко саше съдържа 150 mg лумакафтор (lumacaftor) и 188 mg ивакафтор (ivacaftor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гранулите Orkambi са показани за лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 2 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на гена за трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Orkambi трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на КФ. Ако генотипът на пациента е неизвестен, преди започване на лечението трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на *F508del* мутацията и в двата алела на *CFTR* гена.

Дозировка

Таблица 1: Препоръки за прилагане при пациенти на възраст 2 и повече години

Възраст	Доза	Обща дневна доза
От 2 до 5 години и с тегло под 14 kg	Едно саше лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg на всеки 12 часа	лумакафтор 200 mg/ ивакафтор 250 mg
От 2 до 5 години и с тегло 14 kg или повече	Едно саше лумакафтор 150 mg/ивакафтор 188 mg на всеки 12 часа	лумакафтор 300 mg/ ивакафтор 376 mg
6 и повече години	Вижте КХП за Orkambi таблетки за повече информация	

Пациентите могат да започнат лечението във всеки ден от седмицата.

Този лекарствен продукт трябва да се приема с храна, съдържаща мазнини. Непосредствено преди или непосредствено след приложението трябва да се консумира основно хранене или закуска, съдържащи мазнини (вж. точка 5.2).

Пропусната доза

Ако са изминали по-малко от 6 часа от пропуснатата доза, трябва да се приеме по график следващата доза с храна, съдържаща мазнини. Ако са изминали повече от 6 часа, пациентът трябва да бъде инструктиран да изчака до следващата доза по график. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Едновременна употреба на инхибитори на CYP3A

Не се налага корекция на дозата, когато се започват инхибитори на CYP3A при пациенти, които в момента приемат Orkambi. Когато обаче лечението се започва при пациенти, приемащи силни инхибитори на CYP3A, намалете дозата до едно саше (лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст от 2 до 5 години с тегло под 14 kg; лумакафтор 150 mg/ивакафтор 188 mg за пациенти на възраст от 2 до 5 години с тегло 14 kg и повече) през ден за първата седмица от лечението, предвид индуциращия ефект в стационарно състояние на лумакафтор. След този период препоръчителната дневна доза трябва да се продължи.

Ако лечението се прекъсне за повече от една седмица и след това се започне повторно, докато се приемат силни инхибитори на CYP3A, намалете дозата до едно саше (лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg за пациенти на възраст от 2 до 5 години с тегло под 14 kg; лумакафтор 150 mg/ивакафтор 188 mg за пациенти на възраст от 2 до 5 години с тегло 14 kg или повече) през ден за първата седмица от подновяване на лечението. След този период препоръчителната дневна доза трябва да се продължи (вж. точка 4.5).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък или равен на 30 ml/min) или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) се препоръчва намаляване на дозата.

Липсва опит от употребата на лекарствения продукт при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), но се очаква експозицията да бъде по-висока, отколкото при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане. Ето защо след претегляне на рисковете и ползите от лечението, Orkambi трябва да се използва с повишено

внимание и с намалена доза при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

За коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане вижте Таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане

Чернодробно увреждане	Корекция на дозата	Обща дневна доза
Леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh)	Без корекция на дозата	<u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и <14 kg</u> 200 mg лумакафтор + 250 mg ивакафтор <u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и ≥14 kg</u> 300 mg лумакафтор + 376 mg ивакафтор
Умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh)	1 саше всяка сутрин и 1 саше вечер през ден	<u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и <14 kg</u> ден 1: 200 mg лумакафтор +250 mg ивакафтор ден 2: 100 mg лумакафтор +125 mg ивакафтор <u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и ≥14 kg</u> ден 1: 300 mg лумакафтор +376 mg ивакафтор ден 2: 150 mg лумакафтор +188 mg ивакафтор
Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh)	1 саше на ден или по-рядко	<u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и <14 kg</u> 100 mg лумакафтор + 125 mg ивакафтор <u>За пациенти на възраст от 2 до 5 години и ≥14 kg</u> 150 mg лумакафтор + 188 mg ивакафтор

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Orkambi при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Цялото съдържание на всяко саше с гранули трябва да се смеси с една чаена лъжичка (5 ml) подходяща за възрастта мека храна или течност и да се приеме цялото количество смес. Примерни меки храни са плодови пюре, овкусено кисело мляко и прясно мляко или сок. Храната или течността трябва да бъдат на или под стайна температура. Доказана е стабилност на продукта в продължение на един час след смесване, затова трябва да се приеме в рамките на този период.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с КФ, които са хетерозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена

Лумакафтор/ивакафтор не е ефективен при пациенти с КФ, които имат *F508del* мутация в един алел плюс втори алел с мутация, за която може да се прогнозира, че ще доведе до липса на продукция на CFTR, или която не реагира на ивакафтор *in vitro* (вж. точка 5.1).

Пациенти с КФ, които имат водеща до каналопатии мутация (клас III) на *CFTR* гена

Лумакафтор/ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които имат водеща до каналопатии мутация (клас III) на *CFTR* гена в един алел, със или без *F508del* мутацията в другия алел. Тъй като експозицията на ивакафтор е много значимо намалена, когато се прилага в комбинация с лумакафтор, лумакафтор/ивакафтор не трябва да се използва при тези пациенти.

Респираторни нежелани реакции

Респираторните нежелани реакции (напр. гръден дискомфорт, диспнея, бронхоспазъм и нарушение на дишането) са по-чести по време на започване на терапията с лумакафтор/ивакафтор. Сериозни респираторни събития се наблюдават по-често при пациенти с процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда (ппФЕО₁) <40 и могат да доведат до спиране на лекарствения продукт. Клиничният опит при пациенти с ппФЕО₁ <40 е ограничен и се препоръчва допълнително наблюдение на тези пациенти по време на започване на терапията (вж. точка 4.8). При някои пациенти се наблюдава преходно влошаване на ФЕО₁ след започване на лумакафтор/ивакафтор. Липсва опит от започване на лечение с лумакафтор/ивакафтор при пациенти с белодробно обостряне и не се препоръчва започване на лечение при пациенти с белодробно обостряне.

Ефект върху кръвното налягане

При някои пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, се наблюдава повишено кръвно налягане. Кръвното налягане трябва да се проследява периодично при всички пациенти по време на лечението (вж. точка 4.8).

Пациенти с напреднало чернодробно заболяване

При пациенти с КФ може да съществуват отклонения в чернодробната функция, включително напреднало чернодробно заболяване. Съобщава се за влошаване на чернодробната функция при пациентите с напреднало чернодробно заболяване. При пациенти с КФ с предварително съществуваща цироза с портална хипертония, получаващи лумакафтор/ивакафтор, се съобщава за декомпенсация на чернодробната функция, включително водеща до смърт чернодробна недостатъчност. Лумакафтор/ивакафтор трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с напреднало чернодробно заболяване и само ако се очаква ползите да надвишават рисковете. Ако лумакафтор/ивакафтор се употребява при тези пациенти, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно след започване на лечението и дозата трябва да се намали (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Хепатобилиарни нежелани реакции

При пациенти с КФ, получаващи лумакафтор/ивакафтор, често се съобщава за повишени трансаминази. В някои случаи тези повишения се свързват с едновременни повишения на

общия серумен билирубин. Повишения на трансаминазите се наблюдават по-често при педиатрични, отколкото при възрастни пациенти. Сред различните педиатрични кохорти повишения на трансаминазите се наблюдават по-често при пациентите на възраст от 2 до 5 години, отколкото при тези на възраст от 6 до 11 години (вж. точка 4.8).

Тъй като не може да се изключи връзка с чернодробно увреждане, се препоръчват оценки на показателите на чернодробната функция (ALT, AST и билирубин) преди започване на лумакафтор/ивакафтор, на всеки 3 месеца през първата година от лечението и ежегодно след това. При пациенти с анамнеза за повишения на ALT, AST или билирубина трябва да се помисли за по-често наблюдение.

В случай на значимо повишение на ALT или AST, със или без повишен билирубин (или ALT, или AST >5 x горната граница на нормата [ULN], или ALT, или AST >3 x ULN с билирубин >2 x ULN, и/или клинично проявена жълтеница), приложението на лумакафтор/ивакафтор трябва да се прекрати и да се следят внимателно лабораторните изследвания, докато отклоненията отзвучат. Възможните причини трябва да се проучат цялостно, а пациентите трябва да се проследят внимателно за клинична прогресия. След отзвучаване на повишенията на трансаминазите трябва да се обмислят ползите и рисковете от подновяване на прилагането (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A. Не се препоръчва едновременно приложение с чувствителни субстрати на CYP3A или субстрати на CYP3A с тесен терапевтичен индекс (вж. точка 4.5).

На хормоналните контрацептиви, включително прилаганите перорално, като инжекция, трансдермално и като импланти, не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрацепция, когато се прилагат едновременно с Orkambi (вж. точка 4.5).

Силни индуктори на CYP3A

Ивакафтор е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (напр. рифампицин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание, когато лумакафтор/ивакафтор се използва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 5.2).

Катаракта

Съобщават се случаи на невродено помътняване на лещите без въздействие върху зрението при педиатрични пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор и монотерапия с ивакафтор. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди и излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, отдаван на ивакафтор (вж. точка 5.3). Препоръчват се начални и контролни офталмологични прегледи при педиатрични пациенти, започващи лечение с лумакафтор/ивакафтор.

Пациенти след органна трансплантация

Лумакафтор/ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо не се препоръчва употреба при пациенти с трансплантация. Вижте точка 4.5 за взаимодействията с имunosупресори.

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въз основа на експозицията и указаните дози се счита, че профилът на взаимодействие е един и същ при всички количества на активното вещество в дозова единица и лекарствени форми.

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A, а ивакафтор е слаб инхибитор на CYP3A, когато се прилагат като монотерапия. Съществува потенциал други лекарствени продукти да повлияят лумакафтор/ивакафтор, когато се прилагат едновременно, а също и лумакафтор/ивакафтор да повлияе други лекарствени продукти.

Потенциал други лекарствени продукти да повлияят лумакафтор/ивакафтор

Инхибитори на CYP3A

Едновременното приложение на лумакафтор/ивакафтор с итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, не повлиява експозицията на лумакафтор, но повишава 4,3 пъти експозицията на ивакафтор. Поради индуциращия ефект на лумакафтор върху CYP3A, в стационарно състояние не се очаква нетната експозиция на ивакафтор, прилаган едновременно с инхибитор на CYP3A, да надвиши експозицията, когато се дава в отсъствие на лумакафтор в доза от 150 mg през 12 часа, одобрената доза за монотерапия с ивакафтор.

Не се налага корекция на дозата, когато се започват инхибитори на CYP3A при пациенти, които в момента приемат лумакафтор/ивакафтор. Когато обаче лумакафтор/ивакафтор се започва при пациенти, приемащи силни инхибитори на CYP3A, дозата трябва да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато се употребява с умерени или слаби инхибитори на CYP3A.

Индуктори на CYP3A

Едновременното приложение на лумакафтор/ивакафтор с рифампицин, силен индуктор на CYP3A, има минимален ефект върху експозицията на лумакафтор, но понижава експозицията на ивакафтор (AUC) с 57%. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение на лумакафтор/ивакафтор със силни индуктори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.4).

Не се препоръчва корекция на дозата, когато се употребява с умерени или слаби индуктори на CYP3A.

Потенциал на лумакафтор/ивакафтор да повлияе други лекарствени продукти

Субстрати на CYP3A

Лумакафтор е силен индуктор на CYP3A. Ивакафтор е слаб инхибитор на CYP3A, когато се прилага като монотерапия. Очаква се нетният ефект на терапията с лумакафтор/ивакафтор да бъде силно индуциране на CYP3A. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор със субстрати на CYP3A може да намали експозицията на тези субстрати (вж. точка 4.4).

P-gp субстрати

In vitro проучванията показват, че лумакафтор има потенциала както да инхибира, така и да индуцира P-gp. Освен това едно клинично проучване при монотерапия с ивакафтор показва, че ивакафтор е слаб инхибитор на P-gp. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор със субстрати на P-gp (напр. дигоксин) може да промени експозицията на тези субстрати.

Субстрати на CYP2B6 и CYP2C

Взаимодействието със субстрати на CYP2B6 и CYP2C не е проучено *in vivo*. *In vitro* проучванията показват, че лумакафтор има потенциал да индуцира CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19; инхибиране на CYP2C8 и CYP2C9 обаче е наблюдавано също и *in vitro*. Освен това *in vitro* проучванията показват, че ивакафтор може да инхибира CYP2C9. Следователно едновременната употреба на лумакафтор/ивакафтор може да промени (т.е. да увеличи или да намали) експозицията на субстратите на CYP2C8 и CYP2C9, да намали експозицията на субстратите на CYP2C19 и значително да намали експозицията на субстратите на CYP2B6.

Потенциал на лумакафтор/ивакафтор да взаимодейства с транспортери

Експериментите *in vitro* показват, че лумакафтор е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP). Едновременното приложение на Orkambi с лекарствени продукти, които инхибират BCRP, може да повиши плазмената концентрация на лумакафтор. Лумакафтор инхибира транспортера на органични аниони (OAT) 1 и 3. Лумакафтор и ивакафтор са инхибитори на BCRP. Едновременното приложение на Orkambi с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT1/3 и BCRP транспортерите, може да увеличи плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Лумакафтор и ивакафтор не са инхибитори на OATP1B1, OATP1B3 и транспортера на органични катиони (OCT) 1 и 2. Ивакафтор не е инхибитор на OAT1 и OAT3.

Установени и други потенциално значими взаимодействия

Таблица 3 представя установения или прогнозиран ефект на лумакафтор/ивакафтор върху други лекарствени продукти или ефекта на други лекарствени продукти върху лумакафтор/ивакафтор. Дадената в Таблица 3 информация е главно от проучванията *in vitro*. Препоръките, дадени в „Клиничен коментар“ в Таблица 3, се основават на проучванията за взаимодействия, клиничната значимост или прогнозираните взаимодействия поради пътищата за елиминиране. Взаимодействията, които имат най-голяма клинична значимост, са изброени най-напред.

Таблица 3: Установени и други потенциално значими взаимодействия - препоръки за дози при употреба на лумакафтор/ивакафтор с други лекарствени продукти

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Едновременно прилагани лекарствени продукти с най-голяма клинична значимост		
Антиалергични средства: монтелукаст	↔ LUM, IVA	
	↓ монтелукаст Поради индуцирането на CYP3A/2C8/2C9 от LUM	Не се препоръчва корекция на дозата монтелукаст. Трябва да се приложи подходящо клинично наблюдение, според случая, когато се прилага едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на монтелукаст, което може да намали неговата ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
фексофенадин	↔ LUM, IVA ↑ или ↓ фексофенадин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gr	Може да е необходима корекция на дозата фексофенадин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на фексофенадин.
Антибиотици: klaritromitsin, telitromitsin	↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от klaritromitsin, telitromitsin ↓ klaritromitsin, telitromitsin Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато klaritromitsin или telitromitsin се започват при пациенти, приемащи в момента лумакафтор/ивакафтор. Дозата лумакафтор/ивакафтор трябва да се намали до едно саше през ден за първата седмица от лечението, когато лумакафтор/ивакафтор се започва при пациенти, приемащи в момента klaritromitsin или telitromitsin. Трябва да се обмислят алтернативи на тези антибиотици, като азитромицин. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на klaritromitsin и telitromitsin, което може да понижи тяхната ефикасност.
еритромицин	↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от еритромицин ↓ еритромицин Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато се прилага едновременно с еритромицин. Трябва да се обмислят алтернативи на еритромицин, като азитромицин. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на еритромицин, което може да намали неговата ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Антиконвулсанти: карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин	↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от тези антиконвулсанти	
	↓ карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези антиконвулсанти. Експозициите на ивакафтор и антиконвулсанта могат значително да се понижат, което може да намали ефикасността и на двете активни вещества.
Противогъбични средства: итраконазол*, кетоназол, позаконазол, вориконазол	↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от тези противогъбични средства	Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато тези противогъбични средства се започват при пациенти, приемащи в момента лумакафтор/ивакафтор.
	↓ итраконазол, кетоназол, вориконазол Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Дозата лумакафтор/ивакафтор трябва да се намали до едно саше през ден за първата седмица от лечението, когато се започва лумакафтор/ивакафтор при пациенти, приемащи в момента тези противогъбични средства.
	↓ позаконазол Поради индуцирането на UGT от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези противогъбични средства. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за пробивни гъбични инфекции, ако са необходими подобни лекарствени продукти. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези противогъбични средства, което може да намали тяхната ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
флуконазол	<p>↔ LUM ↑ IVA Поради инхибирането на CYP3A от флуконазол</p> <p>↓ флуконазол Поради индуцирането от LUM; флуконазол се изчиства предимно чрез бъбречна екскреция като непроменено лекарство; слабо понижение на експозицията на флуконазол обаче се наблюдава при силни индуктори</p>	<p>Не се препоръчва корекция на дозата лумакафтор/ивакафтор, когато се прилага едновременно с флуконазол.</p> <p>Може да е необходима по-голяма доза флуконазол, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на флуконазол, което може да намали неговата ефикасност.</p>
Противовъзпалителни средства: ибупрофен	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ибупрофен Поради индуцирането на CYP3A/2C8/2C9 от LUM</p>	<p>Може да е необходима по-голяма доза ибупрофен, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на ибупрофен, което може да намали неговата ефикасност.</p>

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Антимикобактериални средства: рифабутин, рифампицин*, рифапентин	↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от антимикобактериални средства	
	↓ рифабутин Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези антимикобактериални средства. Експозицията на ивакафтор ще се понижи, което може да намали ефикасността на лумакафтор/ивакафтор. Може да е необходима по-голяма доза рифабутин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на рифабутин, което може да намали неговата ефикасност.
	↔ рифампицин, рифапентин	
Бензодиазепини: мидазолам, триазолам	↔ LUM, IVA	
	↓ мидазолам, триазолам Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези бензодиазепини. Лумакафтор/ивакафтор ще понижи експозициите на мидазолам и триазолам, което ще намали тяхната ефикасност.
Хормонални контрацептиви: етинил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени	↓ етинил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени Поради индуцирането на CYP3A/UGT от LUM	На хормоналните контрацептиви, включително прилаганите перорално, като инжекция, трансдермално и като импланти, не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрацепция, когато се прилагат едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на хормоналните контрацептиви, което може да намали тяхната ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Имуносупресори: циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус (използвани след органна трансплантация)	↔ LUM, IVA ↓ циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с тези имуносупресори. Лумакафтор/ивакафтор ще понижи експозицията на тези имуносупресори, което може да намали тяхната ефикасност. Употребата на лумакафтор/ивакафтор при пациенти с органна трансплантация не е проучвана.
Инхибитори на протонната помпа: езомепразол, ланзопразол, омепразол	↔ LUM, IVA ↓ езомепразол, ланзопразол, омепразол Поради индуцирането на CYP3A/2C19 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези инхибитори на протонната помпа, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези инхибитори на протонната помпа, което може да намали тяхната ефикасност.
Билкови препарати: Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Поради индуцирането на CYP3A от жълтия кантарион	Не се препоръчва едновременна употреба на лумакафтор/ивакафтор с жълт кантарион. Експозицията на ивакафтор ще се понижи, което може да намали ефикасността на лумакафтор/ивакафтор.
Други едновременно приемани лекарствени продукти с клинична значимост		
Антиаритмични лекарства: дигоксин	↔ LUM, IVA ↑ или ↓ дигоксин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gr	Серумната концентрация на дигоксин трябва да се наблюдава и дозата трябва да се титрира, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на дигоксин.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Антикоагуланти: дабигатран	↔ LUM, IVA	
	↑ или ↓ дабигатран Поради потенциалното индуциране или инхибиране на P-gp	Трябва да се осигури подходящо клинично наблюдение, когато се прилага едновременно с лумакафтор/ивакафтор. Може да е необходима корекция на дозата дабигатран, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на дабигатран.
варфарин	↔ LUM, IVA	
	↑ или ↓ варфарин Поради потенциалното индуциране или инхибиране на CYP2C9 от LUM	Трябва да се наблюдава Международното нормализирано съотношение (INR), когато се налага едновременно приложение на варфарин с лумакафтор/ивакафтор. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на варфарин.
Антидепресанти: циталопрам, есциталопрам, сертралин	↔ LUM, IVA	
	↓ циталопрам, есциталопрам, сертралин Поради индуцирането на CYP3A/2C19 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези антидепресанти, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на тези антидепресанти, което може да намали тяхната ефикасност.
бупропион	↔ LUM, IVA	
	↓ бупропион Поради индуцирането на CYP2B6 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза бупропион, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на бупропион, което може да намали неговата ефикасност.

Клас на едновременно прилагания лекарствен продукт: Име на активното вещество		
	Ефект	Клиничен коментар
Кортикостероиди, системни: метилпреднизолон, преднизон	↔ LUM, IVA ↓ метилпреднизолон, преднизон Поради индуцирането на CYP3A от LUM	Може да е необходима по-голяма доза от тези системни кортикостероиди, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозициите на метилпреднизолон и преднизон, което може да намали тяхната ефикасност.
H2 блокери: ранитидин	↔ LUM, IVA ↑ или ↓ ранитидин Поради потенциал индуциране или инхибиране на P-gr	Може да е необходима корекция на дозата ранитидин, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да промени експозицията на ранитидин.
Перорални хипогликемици: репаглинид	↔ LUM, IVA ↓ репаглинид Поради индуцирането на CYP3A/2C8 от LUM	Може да е необходима по-голяма доза репаглинид, за да се получи желаният клиничен ефект. Лумакафтор/ивакафтор може да понижи експозицията на репаглинид, което може да намали неговата ефикасност.

Бележка: ↑ = повишаване, ↓ = понижаване, ↔ = без промяна; LUM = лумакафтор; IVA = ивакафтор.

* Въз основа на клиничните проучвания за взаимодействията. Всички други показани взаимодействия са прогнозни.

Фалшиво положителни уринни тестове за THC

Има съобщения за фалшиво положителни уринни скрининг тестове за тетрахидроканабинол (tetrahydrocannabinol – THC), при пациенти, получаващи Orkambi. Трябва да се обмисли алтернативен метод за потвърждение, за да се потвърдят резултатите.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на лумакафтор/ивакафтор при бременни жени. Проучванията при животни с лумакафтор и ивакафтор не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с токсичност на развитието и репродуктивна токсичност, като ефекти се забелязват с ивакафтор само при

токсични за майката дози (вж. точка 5.3). За предпочитане е, като предпазна мярка, да се избягва употребата на лумакафтор/ивакафтор по време на бременност, освен ако клиничното състояние на майката не изисква лечение с лумакафтор/ивакафтор.

Кърмене

Не е известно дали лумакафтор и/или ивакафтор и метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция и на лумакафтор, и на ивакафтор в млякото на женски плъхове в период на лактация. По същество, рисковете за кърмачето не могат да се изключат. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с лумакафтор/ивакафтор, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Липсват данни при хора за въздействието на лумакафтор и/или ивакафтор върху фертилитета. Лумакафтор няма никакво въздействие върху фертилитета и индекса на репродуктивността при мъжки и женски плъхове. Ивакафтор влошава фертилитета и индекса на репродуктивността при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ивакафтор, който е един от активните компоненти на Orkambi, повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Ивакафтор може да причини замайване (вж. точка 4.8).

Пациентите, които получават замайване докато приемат Orkambi, трябва да бъдат посъветвани да не шофират или използват машини, докато симптомите не намалеят.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции в клиничните проучвания фаза 3, са диспнея (14,0% спрямо 7,8% на плацебо), диария (11,0% спрямо 8,4% на плацебо) и гадене (10,2% спрямо 7,6% на плацебо).

Сериозните нежелани реакции включват хепатобилиарни събития, напр. повишение на трансаминазите, холестатичен хепатит и чернодробна енцефалопатия.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежелани реакции, установени в 24-седмичните, плацебо контролирани проучвания фаза 3 (изпитвания 1 и 2) при пациенти на възраст 12 и повече години, и в едно 24-седмично, плацебо контролирано проучване при пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 7), които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, са дадени в Таблица 4 и са изброени по системо-органен клас и честота. Нежелани реакции, наблюдавани само с ивакафтор, са дадени също и в Таблица 4. Нежеланите реакции са подредени според класификацията за честота на MedDRA: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при пациенти, лекувани само с ивакафтор

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	много чести	Назофарингит*
	чести	Инфекция на горните дихателни пътища, ринит
Съдови нарушения	нечести	Хипертония
Нарушения на нервната система	много чести	Главоболіе, замайване*
	нечести	Чернодробна енцефалопатия†
Нарушения на ухото и лабиринта	чести	Болка в ухото*, ушен дискомфорт*, тинитус*, хиперемия на тъпанчевата мембрана*, вестибуларно нарушение*
	нечести	Конгестия на ухото*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	много чести	Назална конгестия, диспнея, продуктивна кашлица, повишено отделяне на храчки
	чести	Нарушено дишане, орофарингеална болка, синусна конгестия*, ринорея, фарингеална еритема*, бронхоспазм
Стомашно-чревни нарушения	много чести	Коремна болка*, болка в горната част на корема, диария, гадене
	чести	Флатуленция, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	чести	Повишени трансаминази
	нечести	Холестатичен хепатит‡
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	Обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	чести	Нередовна менструация, дисменорея, метрорагия, образуване в гърдата*
	нечести	Менорагия, аменорея, полименорея, възпаление на гърдата*, гинекомастия*, нарушение на гръдното зърно*, болка в гръдното зърно*, олигоменорея
Изследвания	много чести	Бактерии в храчките*
	чести	Повишена креатинин фосфокиназа в кръвта
	нечести	Повишено кръвно налягане

* Нежелани реакции и честоти, наблюдавани при пациентите в клинични изпитвания с монотерапия с ивакафтор.

† 1 пациент от 738

‡ 2 пациента от 738

Данните за безопасност при 1029 пациенти на възраст 12 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, лекувани с лумакафтор/ивакафтор за максимум 96 допълнителни седмици в ролуувър проучването за дългосрочната безопасност и ефикасност (изпитване 3), са подобни на данните от 24-седмичните, плацебо-контролирани проучвания (вж. точка 5.1).

Описание на подбрани нежелани реакции

Хепатобилиарни нежелани реакции

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на максималните нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 0,8%, 2,0% и 5,2% и 0,5%, 1,9% и 5,1% съответно за пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор и с плацебо. Честотата на свързаните с трансаминазите нежелани реакции е 5,1% и 4,6% съответно при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при тези, които получават плацебо. Седем пациенти, които получават лумакафтор/ивакафтор, имат сериозни свързани с черния дроб нежелани реакции с повишени трансаминази, включително 3 с едновременно повишение на общия билирубин. След спиране на

лумакафтор/ивакафтор показателите на чернодробната функция се връщат на изходното ниво или се подобряват съществено при всички пациенти (вж. точка 4.4).

Сред 7 пациенти с предварително съществуваща цироза и/или портална хипертония, които получават лумакафтор/ивакафтор в плацебо-контролираните проучвания фаза 3, влошаваща се чернодробна функция с повишени ALT, AST, билирубин и чернодробна енцефалопатия се наблюдава при един пациент. Събитието възниква в рамките на 5 дни от началото на приложението и отзвучава след спиране на лумакафтор/ивакафтор (вж. точка 4.4).

При пациенти с КФ с предварително съществуваща цироза с портална хипертония, които са лекувани с лумакафтор/ивакафтор, се съобщават постмаркетингови случаи на декомпенсация на чернодробната функция, включително водеща до смърт чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Респираторни нежелани реакции

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на респираторните нежелани реакции (напр. дискомфорт в гърдите, диспнея, бронхоспазм и нарушение на дишането) е 26,3% при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение със 17,0% при пациентите, които получават плацебо. Честотата на тези нежелани реакции е по-голяма при пациентите с нисък ФЕО₁ преди лечението. Приблизително три четвърти от нежеланите реакции започват през първата седмица от лечението и при повечето пациенти събитията отзвучават без прекъсване на приложението. Повечето от събитията са слаби или умерени по своята тежест, не са сериозни и не водят до спиране на лечението (вж. точка 4.4).

По време на 24-седмично, открито клинично проучване фаза 3b (изпитване 5) при 46 пациенти на възраст 12 и повече години с напреднало белодробно заболяване (ппФЕО₁ <40) [среден ппФЕО₁ 29,1 на изходното ниво (диапазон: 18,3 до 42,0)] честотата на респираторните нежелани реакции е 65,2%. В подгрупата от 28 пациенти, при които се започва лечение с пълната доза лумакафтор/ивакафтор (2 таблетки на всеки 12 часа), честотата е 71,4%, а при 18-те пациенти, при които се започва лечение с намалена доза лумакафтор/ивакафтор (1 таблетка на всеки 12 часа в продължение на максимум 2 седмици и след това увеличаване до пълната доза), честотата е 55,6%. От пациентите, при които се започва приложение на пълната доза лумакафтор/ивакафтор, един пациент получава сериозна респираторна нежелана реакция, дозата на трима пациенти впоследствие е намалена, а трима пациенти спират лечението. Не се наблюдават сериозни респираторни нежелани реакции, понижаване на дозата или спиране на лечението при пациенти, при които е започнато лечение с половината доза (вж. точка 4.4).

Менструални отклонения

По време на изпитвания 1 и 2 честотата на комбинираните менструални отклонения (аменорея, дисменорея, менорагия, нередовна менструация, метрорагия, олигоменорея и полименорея) е 9,9% при лекуваните с лумакафтор/ивакафтор пациентки и 1,7% при лекуваните с плацебо жени. Тези менструални събития възникват по-често в подгрупата от пациентки, приемащи хормонални контрацептиви (25,0%), спрямо пациентките, които не приемат хормонални контрацептиви (3,5%) (вж. точка 4.5). Повечето от тези реакции са леки или умерено тежки и не са сериозни. При лекуваните с лумакафтор/ивакафтор пациентки приблизително две трети от тези реакции отзвучават и медианата на продължителност е 10 дни.

Повишено кръвно налягане

По време на изпитвания 1 и 2 нежелани реакции, свързани с повишено кръвно налягане (напр. хипертония, повишено кръвно налягане), се съобщават при 0,9% (7/738) от пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, и при нито един от пациентите, получавали плацебо.

При пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор (средно на изходното ниво 114 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно), максималното повишение от изходното ниво на средното систолно и диастолно кръвно налягане е съответно 3,1 mmHg и 1,8 mmHg. При пациентите, получавали плацебо (средно на изходното ниво 114 mmHg систолно и 69 mmHg диастолно), максималното увеличение от изходното ниво на средното систолно и диастолно кръвно

налягане е съответно 0,9 mmHg и 0,9 mmHg.

Процентът на пациентите, които имат стойност на систолното кръвно налягане >140 mmHg или на диастолното кръвно налягане >90 mmHg в поне два случая, е съответно 3,4% и 1,5% при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с 1,6% и 0,5% при пациентите, които получават плацебо (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Данните за безопасност са оценени при 60 пациенти на възраст от 2 до 5 години (изпитване 8), 161 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитвания 6 и 7) и при 194 пациенти на възраст от 12 до 17 години с КФ, които са хомозиготи за *F508del* мутацията и които получават лумакафтор/ивакафтор в клиничните проучвания. Пациенти на възраст от 12 до 17 години са включени в изпитвания 1 и 2.

Профилът на безопасност при тези педиатрични пациенти общо взето съвпада с този при възрастните пациенти.

Данните за дългосрочната безопасност от едно 96-седмично ролоувър разширено проучване при 57 пациенти на възраст 2 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена, общо взето съответстват на 24-седмичното предшестващо изпитване при пациенти на възраст от 2 до 5 години (изпитване 8) и данните за безопасност при пациенти на възраст от 6 до 11 години.

Данните за дългосрочната безопасност от едно 96-седмично ролоувър разширено проучване при 239 пациенти на възраст 6 и повече години, които са хомозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена (изпитване 9), общо взето съответстват на 24-седмичните предшестващи изпитвания при пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 6 и изпитване 7).

Описание на подобрани нежелани реакции при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 11 години

Хепатобилиарни нежелани реакции

По време на 24-седмичното, открито клинично проучване фаза 3 при 58 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 6) честотата на максимални нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 5,3%, 8,8% и 19,3%. Няма пациенти с нива на общ билирубин >2 x ULN. Приложението на лумакафтор/ивакафтор не се прекъсва или успешно се подновява след прекъсване при всички пациенти с повишение на трансаминазите, с изключение на 1 пациент, който спира окончателно лечението.

По време на 24-седмичното, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при 204 пациенти на възраст от 6 до 11 години (изпитване 7) честотата на максимални нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 1,0%, 4,9% и 12,6% при пациентите на лумакафтор/ивакафтор и 2,0%, 3,0% и 7,9% при пациентите, лекувани с плацебо. Няма пациенти с нива на общ билирубин >2 x ULN. Двама пациенти в групата на лумакафтор/ивакафтор и двама пациенти в групата на плацебо спират окончателно лечението поради повишаване на трансаминазите.

По време на 24-седмичното, открито клинично проучване фаза 3 при 60 пациенти на възраст от 2 до 5 години (изпитване 8) честотата на максимални нива на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) и 15,0% (9/60). Няма пациенти с общи нива на билирубина >2 x ULN. Тримата пациенти спират окончателно лечението с лумакафтор/ивакафтор поради повишения на трансаминазите.

Респираторни нежелани реакции

По време на 24-седмичното, открито клинично проучване фаза 3 (изпитване 6) при 58 пациенти на възраст от 6 до 11 години (средната изходна стойност на ппФЕО₁ е 91,4) честотата на респираторните нежелани реакции е 6,9% (4/58).

По време на 24-седмичното, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 (изпитване 7) при пациенти на възраст от 6 до 11 години (средната изходна стойност на ппФЕО₁ е 89,8) честотата на респираторните нежелани реакции е 18,4% при пациентите на лумакафтор/ивакафтор и 12,9% при пациентите на плацебо. При серийни спирометрични измервания след прилагане на дозата се наблюдава влошаване на ппФЕО₁ при започване на терапията. Абсолютната промяна от преди прилагането към 4 до 6 часа след прилагането е -7,7 в ден 1 и -1,3 в ден 15 при пациентите на лумакафтор/ивакафтор. Влошаването след прилагането отшумява до седмица 16.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот за предозиране с лумакафтор/ивакафтор. Лечението при предозиране се състои в общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

Нежеланите реакции, които възникват с повишена честота $\geq 5\%$ в периода на супратерапевтична доза в сравнение с периода на терапевтичната доза, са главоболие, генерализиран обрив и повишена трансаминаза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система; АТС код: R07AX30

Механизъм на действие

Протеинът CFTR е хлорен канал, присъстващ на повърхността на епителните клетки в множество органи. *F508del* мутацията повлиява протеина CFTR по редица начини, преди всичко причинявайки дефект в неговото клетъчно формиране и транспорт, което понижава количеството CFTR на клетъчната повърхност. Малкото количество F508del-CFTR, което достига клетъчната повърхност, има ниска вероятност за отваряне на канала (каналопатия). Лумакафтор е CFTR коректор, който действа пряко върху F508del-CFTR, като подобрява неговото клетъчно формиране и транспорт и по този начин увеличава количеството функционален CFTR на клетъчната повърхност. Ивакафтор потенцира CFTR, като улеснява повишения транспорт на хлориди, посредством повишаване на вероятността за отваряне на канала, изграден от протеина CFTR на клетъчната повърхност. Комбинираният ефект на лумакафтор и ивакафтор се изразява в увеличено количество и функция на F508del-CFTR на клетъчната повърхност, водещо до повишен транспорт на хлориди. Точните механизми, чрез които лумакафтор подобрява клетъчното формиране и транспорт на F508del-CFTR и ивакафтор потенцира F508del-CFTR, не са известни.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хлоридите в потта

Промените в хлоридите в потта, в отговор на лумакафтор самостоятелно или в комбинация с ивакафтор, са оценени в едно двойнослепо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза 2 при пациенти с КФ на възраст 18 и повече години. В това изпитване 10 пациенти (хомозиготи за *F508del-CFTR* мутация) са завършили лечението само с лумакафтор 400 mg през 12 часа за 28 дни, след което е добавен ивакафтор 250 mg през 12 часа за още 28 дни, а 25 пациенти (хомозиготи или хетерозиготи за *F508del*) са завършили лечението с плацебо. Разликата в лечението между лумакафтор 400 mg през 12 часа самостоятелно и плацебо, оценена като средна промяна в хлоридите в потта от изходното ниво до ден 28, е статистически значима при -8,2 mmol/l (95% ДИ: -14; -2). Разликата в лечението между комбинацията на лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо, оценена като средна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво до ден 56, е статистически значима при -11 mmol/l (95% ДИ: -18; -4).

В изпитване 7 (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“) при пациенти хомозиготи за *F508del-CFTR* мутацията на възраст от 6 до 11 години, разликата в лечението (средна стойност по метода на най-малките квадрати, LS mean) при хлоридите в потта за абсолютната промяна на седмица 24 в сравнение с плацебо е -24,9 mmol/l (номинално $P < 0,0001$). Разликата в лечението (LS mean) при хлоридите в потта за средната абсолютна промяна на ден 15 и на седмица 4 в сравнение с плацебо е -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; номинално $P < 0,0001$).

В изпитване 8 при пациенти хомозиготи за *F508del-CFTR* мутацията на възраст от 2 до 5 години средната абсолютна промяна вътре в групата на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 24 е -31,7 mmol/l (95% CI: -35,7; -27,6). Освен това средната абсолютна промяна вътре в групата на хлоридите в потта от седмица 24 на седмица 26 след 2-седмичния период на медикаментозно почистване (за да се оцени отговора в отсъствие на лекарството) е повишение от 33,0 mmol/l (95% CI: 28,9; 37,1; номинално $P < 0,0001$), представляващо връщане към изходното ниво след медикаментозно почистване от лечението. На седмица 24 16% от децата имат понижение на хлоридите в потта под 60 mmol/l и нито едно под 30 mmol/l.

Промени във ФЕО₁

Промените в ппФЕО₁ в отговор само на лумакафтор или в комбинация с ивакафтор също са оценени в двойнослепото, плацебо-контролирано изпитване фаза 2 при пациенти с КФ на възраст 18 и повече години. Разликата в лечението между само лумакафтор 400 mg през 12 часа и плацебо, оценена като средна абсолютна промяна в ппФЕО₁, е -4,6 процентни точки (95% CI: -9,6; 0,4) от изходното ниво до ден 28, 4,2 процентни точки (95% CI: -1,3; 9,7) от изходното ниво до ден 56, и 7,7 процентни точки (95% CI: 2,6; 12,8; статистически значима) от ден 28 до ден 56 (след добавянето на ивакафтор към монотерапията с лумакафтор).

Понижение на сърдечната честота

По време на 24-седмичните, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 максимално понижение на средната сърдечна честота от 6 удара в минута (bpm) от изходното ниво се наблюдава в ден 1 и ден 15 около 4 до 6 часа след приложението. Сърдечната честота не се проследява след ден 15 в периода след приложението при тези проучвания. От седмица 4 промяната в средната сърдечна честота преди прилагането на дозата варира от 1 до 2 bpm под изходното ниво при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор. Процентът на пациентите със стойности на сърдечната честота < 50 bpm при лечението е 11% при пациентите, които получават лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с 4,9% при пациентите, които получават плацебо.

Сърдечна електрофизиология

Не се наблюдават значими изменения на QTc интервала или кръвното налягане в едно цялостно клинично проучване на QT, оценяващо лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа и лумакафтор 1000 mg веднъж дневно/ивакафтор 450 mg през 12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитвания при пациенти с КФ на възраст 12 и повече години, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена

Ефикасността на лумакафтор/ивакафтор при пациенти с КФ, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания при 1108 клинично стабилни пациенти с КФ, в които 737 пациенти са рандомизирани да получават лумакафтор/ивакафтор. Пациентите и в двете изпитвания са рандомизирани 1:1:1 да получават лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа, лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа или плацебо. Пациентите приемат проучваното лекарство с храна, съдържаща мазнини, в продължение на 24 седмици в добавка към техните предписани терапии за КФ (напр. бронходилататори, инхалаторни антибиотици, дорназа алфа и хипертоничен физиологичен разтвор). Пациентите в тези изпитвания са подходящи за прехвърляне в заслепено разширено проучване.

Изпитване 1 оценява 549 пациенти с КФ на възраст 12 и повече години (средна възраст 25,1 години) с процент прогнозиран ФЕО₁ (ппФЕО₁) при скрининга между 40-90 (среден ппФЕО₁ 60,7 на изходното ниво [диапазон: 31,1 до 94,0]). Изпитване 2 оценява 559 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 25,0 години) с ппФЕО₁ при скрининга между 40-90 (среден ппФЕО₁ 60,5 на изходното ниво [диапазон: 31,3 до 99,8]). Пациентите с анамнеза за колонизация с микроорганизми като *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus* или с отклонения в 3 или повече чернодробни функционални показатели (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 пъти ULN или общ билирубин ≥ 2 пъти ULN) са изключени.

Първичната крайна точка за ефикасност и в двете проучвания е абсолютната промяна от изходното ниво в ппФЕО₁ на седмица 24. Другите променливи за ефикасност включват относителната промяна от изходното ниво в ппФЕО₁, абсолютната промяна от изходното ниво в BMI (body mass index, индекс на телесното тегло), абсолютната промяна от изходното ниво в респираторния домейн на CFQ-R, делът на пациентите, постигащи $\geq 5\%$ относителна промяна от изходното ниво в ппФЕО₁ на седмица 24, и броят белодробни обостряния (включително налагащите хоспитализация или лечение с интравенозни антибиотици) до седмица 24.

И в двете изпитвания лечението с лумакафтор/ивакафтор довежда до статистически значимо подобрение на ппФЕО₁ (Таблица 5). Средното подобрение на ппФЕО₁ настъпва бързо (ден 15) и се поддържа през целия 24-седмичен период на лечение. На ден 15 разликата в лечението между лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо за средната абсолютната промяна (95% ДИ) на ппФЕО₁ от изходното ниво е 2,51 процентни точки в сборните изпитвания 1 и 2 ($P < 0,0001$). Наблюдават се подобрения на ппФЕО₁ независимо от възрастта, тежестта на заболяването, пола и географския регион. Изпитванията фаза 3 на лумакафтор/ивакафтор включват 81 пациенти с ппФЕО₁ < 40 на изходното ниво. Разликата в лечението при тази подгрупа е сравнима с наблюдаваната при пациенти с ппФЕО₁ ≥ 40 . На седмица 24 разликата между лечението с лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа и плацебо за средната абсолютната промяна (95% ДИ) в ппФЕО₁ от изходното ниво в сборните изпитвания 1 и 2 е 3,39 процентни точки ($P = 0,0382$) за пациентите с ппФЕО₁ < 40 и 2,47 процентни точки ($P < 0,0001$) за пациенти с ппФЕО₁ ≥ 40 .

Таблица 5: Резюме на първичните и основните вторични резултати в изпитване 1 и изпитване 2*

		Изпитване 1		Изпитване 2		Сборно (изпитване 1 и изпитване 2)	
		Плацебо (n=184)	LUM 400 mg през 12 часа/IVA 250 mg през 12 часа (n=182)	Плацебо (n=187)	LUM 400 mg през 12 часа/IVA 250 mg през 12 часа (n=187)	Плацебо (n=371)	LUM 400 mg през 12 часа/IVA 250 mg през 12 часа (n=369)
Абсолютна промяна на ппФЕО ₁ на	Разлика в лечението	—	2,41 ($P=0,0003$) [†]	—	2,65 ($P=0,0011$) [†]	—	2,55 ($P<0,0001$)

		Изпитване 1		Изпитване 2		Сборно (изпитване 1 и изпитване 2)	
		Плацебо (n=184)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=182)	Плацебо (n=187)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=187)	Плацебо (n=371)	LUM 400 mg през 12 часа/ IVA 250 mg през 12 часа (n=369)
седмица 24 (процентни точки)	Промяна вътре в групата	-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)
Относителна промяна на ппФЕО ₁ на седмица 24 (%)	Разлика в лечението	–	4,15 (P=0,0028) [†]	–	4,69 (P=0,0009) [†]	–	4,4 (P<0,0001)
	Промяна вътре в групата	-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)
Абсолютна промяна на ВМІ на седмица 24 (kg/m ²)	Разлика в лечението	–	0,13 (P=0,1938)	–	0,36 (P<0,0001) [†]	–	0,24 (P=0,0004)
	Промяна вътре в групата	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)
Абсолютна промяна в скората на респираторния домейн CFQ-R на седмица 24 (точки)	Разлика в лечението	–	1,5 (P=0,3569)	–	2,9 (P=0,0736)	–	2,2 (P=0,0512)
	Промяна вътре в групата	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)
Дял на пациентите с ≥5% относителна промяна на ппФЕО ₁ на седмица 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Съотношение на вероятностите	–	1,43 (P=0,1208)	–	1,90 (P=0,0032)	–	1,66 (P=0,0013)
Брой белодробни обострения до седмица 24	Бр. събития (честота на 48 седм)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Съотношение на честотата	–	0,66 (P=0,0169)	–	0,57 (P=0,0002)	–	0,61 (P<0,0001)

*Във всяко проучване е извършена процедура за йерархично изследване в рамките на всяко рамо на активно лечение за първичните и вторичните крайни точки спр. плацебо; P≤0,0250 на всяка стъпка, като това ниво на статистическа значимост се изисква също и за всички предишни тестове.

[†]Показва статистическа значимост, потвърдена в процедурата за йерархично изследване.

На седмица 24 делът на пациентите, които остават без белодробни обострения, е значително по-висок при пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор, в сравнение с плацебо. В сборния анализ съотношението на честотата на обостренията до седмица 24 при участниците, лекувани с лумакафтор/ивакафтор (лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg през 12 часа; n=369), е 0,61 (P<0,0001), което представлява понижение с 39% спрямо плацебо. Честотата на събитията на година, изчислена средногодишно до 48 седмици, е 0,70 в групата на лумакафтор/ивакафтор и 1,14 в групата на плацебо. Лечението с лумакафтор/ивакафтор значително понижава риска от обострения, налагащи хоспитализиране, спрямо плацебо с 61% (съотношение на честотата=0,39; P<0,0001; честота на събитията за 48 седмици 0,17 за лумакафтор/ивакафтор и 0,45 за плацебо) и намалява обостренията, налагащи лечение с интравенозни антибиотици, с 56% (съотношение на честотата=0,44; P<0,0001; честота на събитията за 48 седмици 0,25 за лумакафтор/ивакафтор и 0,58 за плацебо). Тези резултати не се смятат за статистически значими в рамките на йерархията на изследванията за индивидуалните проучвания.

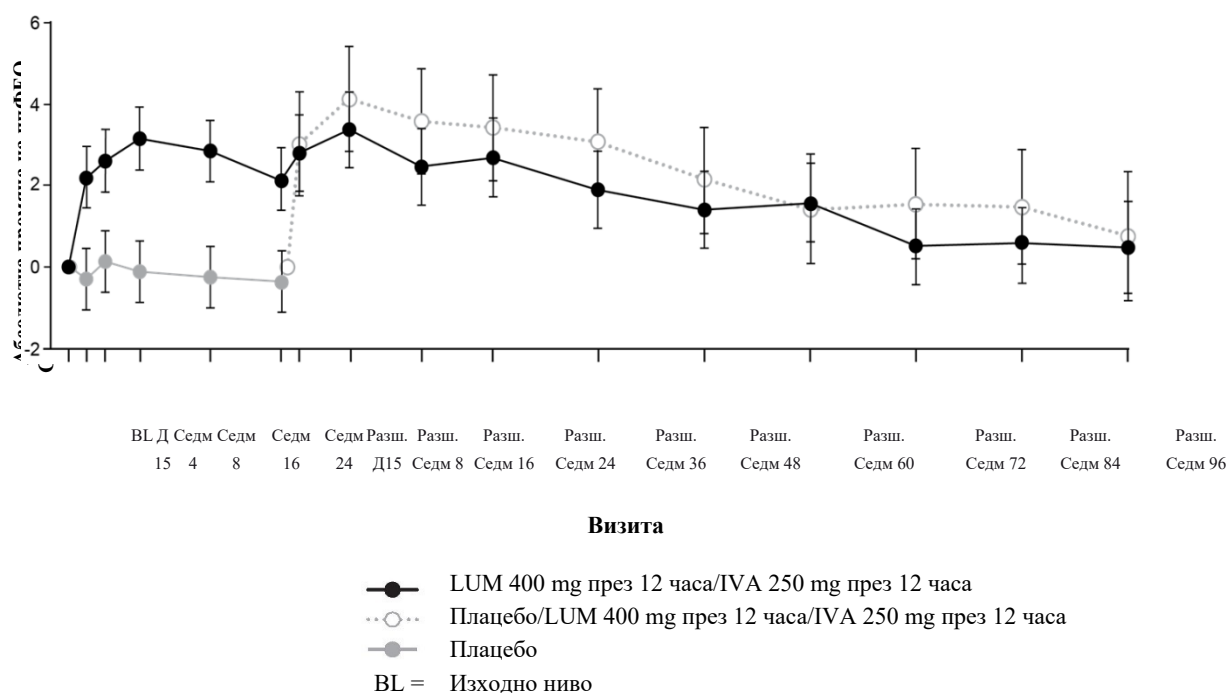
Ролоувър изпитване за дългосрочна безопасност и ефикасност

Изпитване 3 е фаза 3 паралелногрупово, многоцентрово ролоувър разширено проучване при пациенти с КФ, което включва пациенти на възраст 12 и повече години от изпитване 1 и изпитване 2. Това разширено изпитване е проектирано да оцени безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с лумакафтор/ивакафтор. От всичките 1108 пациенти, които получават някакво лечение в изпитване 1 или изпитване 2, 1029 (93%) получават активно лечение (лумакафтор 600 mg веднъж дневно/ивакафтор 250 mg през 12 часа или лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа) в изпитване 3 за максимум 96 допълнителни седмици (т.е. за общо 120 седмици). Първичният анализ на ефикасността на

това разширено проучване включва данни до седмица 72 от изпитване 3 с анализ за чувствителност, който включва данни до седмица 96 от изпитване 3.

Пациентите, лекувани с лумакафтор/ивакафтор в изпитване 1 или изпитване 2, показват ефект, който се запазва по отношение на изходното ниво след допълнителни 96 седмици през цялото изпитване 3. При пациентите, които преминават от плацебо на активно лечение, се наблюдават подобни промени като наблюдаваните при пациенти, лекувани с лумакафтор/ивакафтор в изпитване 1 или изпитване 2 (вж. Таблица 5). Резултатите от изпитване 3 са представени на Фигура 1 и в Таблица 6.

Фигура 1. Абсолютна промяна от изходното ниво в процент прогнозиран ФЕО₁ при всяка визита†



† От изпитвания 1, 2 и 3.

Таблица 6: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 3*

Изходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=176)**			Лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=369)†		
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	P стойност	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	P стойност
ппФЕО ₁ на изходно ниво‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Абсолютна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво (процентни точки)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Относителна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво (%)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
ВМІ на изходното ниво (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		

Исходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=176)**			Лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа (n=369)†		
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Р стойност	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Р стойност
Абсолютна промяна на BMI от изходното ниво (kg/m²)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Скор на респираторния домейн CFQ-R на изходното ниво (точки)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Абсолютна промяна в скор на респираторния домейн CFQ-R (точки)						
Седмица 72 от разширеното изпитване		(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Брой на белодробните обостряния (събития) ** † ***						
Брой събития за пациентогодина (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Брой събития за пациентогодина, налагащи хоспитализация (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Брой събития за пациентогодина, налагащи интравенозно приложение на антибиотици (95% CI) (честота за 48 седмици)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Общо 82% (421 от 516 подходящи пациенти) завършват 72 седмици от това проучване; 42% завършват 96 седмици. Мнозинството от пациентите прекъсват по причини, различни от безопасност.

** За пациентите, които продължават от изпитвания 1 и 2 (групата от плацебо на лумакафтор/ивакафтор), общата експозиция е до максимум 96 седмици. Резултатите за групата на доза лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа са в съответствие с препоръчителната дозировка.

*** Тази честота на събитията за пациентогодина е изчислена средногодишно до 48 седмици.

† За пациентите, които продължават от изпитвания 1 и 2 (групата от лумакафтор/ивакафтор на лумакафтор/ивакафтор), общата експозиция е до максимум 120 седмици. Резултатите за групата на доза лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа са в съответствие с препоръчителната дозировка.

‡ Изходното ниво за групата, преминала от плацебо на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа, е изходното ниво за изпитване 3. Изходното ниво за групата на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ ивакафтор 250 mg през 12 часа е изходното ниво за изпитване 1 и 2.

Изпитване при пациенти с КФ, които са хетерозиготи за F508del мутацията на CFTR гена
Изпитване 4 е многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо–контролирано изпитване фаза 2 при 125 пациенти с КФ на възраст 18 и повече години, които имат ппФЕО₁ от 40-90 включително, и F508del мутацията в един алел плюс втори алел с мутация, за която се

прогнозира, че може да доведе до липса на продукция на CFTR или CFTR, който не реагира на ивакафтор *in vitro*.

Пациентите получават или лумакафтор/ивакафтор (n=62), или плацебо (n=63) в добавка към техните предписани КФ терапии. Първичната крайна точка е подобрене на белодробната функция, определено от средната абсолютна промяна от изходното ниво в ден 56 на ппФЕО₁. Лечението с лумакафтор/ивакафтор не води до значимо подобрене на ппФЕО₁ спрямо плацебо при пациентите с КФ, хетерозиготи за *F508del* мутацията на *CFTR* гена (разлика в лечението 0,60 [P=0,5978]) и до значими подобрения на ВМІ или теглото (вж. точка 4.4).

Изпитвания при пациенти с КФ на възраст от 6 до 11 години, които са хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена

Изпитване 7 е 24-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване фаза 3 при 204 пациенти с КФ на възраст от 6 до 11 години (средна възраст 8,8 години). Изпитване 7 оценява участници с индекс на белодробен клирънс (*lung clearance index* - LCI_{2,5}) ≥7,5 при първоначалната визита за скрининг (средно LCI_{2,5} 10,28 на изходното ниво [диапазон: 6,55 до 16,38]) и ппФЕО₁ ≥70 при скрининга (среден ппФЕО₁ 89,8 на изходното ниво [диапазон: 48,6 до 119,6]). Пациентите получават или лумакафтор 200 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа (n=103), или плацебо (n=101) в добавка към предписаните им терапии за КФ. Пациентите, които имат отклонения в 2 или повече чернодробни функционални показатели (ALT, AST, AP, GGT ≥3 пъти x ULN), или ALT или AST >5 пъти x ULN, или общ билирубин >2 пъти x ULN, са изключени.

Първичната крайна точка за ефикасност е абсолютната промяна в LCI_{2,5} от изходното ниво до седмица 24. Основните вторични крайни точки включват средната абсолютна промяна от изходното ниво в хлоридите в потта на ден 15 и седмица 4 и на седмица 24 (вж.

„Фармакодинамични ефекти“), абсолютната промяна от изходното ниво в ВМІ на седмица 24, абсолютната промяна от изходното ниво в респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24.

Тези резултати са дадени в Таблица 7 по-долу:

Таблица 7: Резюме на първичните и основните вторични резултати в изпитване 7

		Плацебо (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg на всеки 12 часа (n=103)
Първична крайна точка			
Абсолютна промяна в индекса на белодробен клирънс (LCI_{2,5}) от изходното ниво до седмица 24	Разлика в лечението	–	-1,09 (P<0,0001)
	Промяна вътре в групата	0,08 (P=0,5390)	-1,01 (P<0,0001)
Основни вторични крайни точки *			
Абсолютна промяна в ВМІ на седмица 24 (kg/m²)	Разлика в лечението	–	0,11 (P=0,2522)
	Промяна вътре в групата	0,27 (P=0,0002)	0,38 (P<0,0001)
Абсолютна промяна в скора на респираторния домейн на CFQ-R до седмица 24 (точки)	Разлика в лечението	–	2,5 (P=0,0628)
	Промяна вътре в групата	3,0 (P=0,0035)	5,5 (P<0,0001)

* Изпитването включва основни вторични и други вторични крайни точки.

Процентът прогнозиран ФЕО₁ е също оценен като клинично значима друга вторична крайна точка. При пациентите на лумакафтор/ивакафтор разликата в лечението за абсолютната промяна в ппФЕО₁ от изходното ниво до седмица 24 е 2,4 (P=0,0182).

Пациенти с КФ на възраст 6 и повече години от изпитване 6 и изпитване 7 са включени във фаза 3 многоцентрово, роловър разширено проучване (изпитване 9). Това разширено изпитване е предназначено да се оцени безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение с лумакафтор/ивакафтор. От всичките 262 пациенти, които получават някакво лечение в изпитване 6 или изпитване 7, 239 (91%) получават активно лечение (пациентите на възраст от 6 до <12 години получават лумакафтор 200 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа; пациентите на възраст ≥12 години получават лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа) в разширеното проучване за 96 допълнителни седмици (т.е. за общо 120 седмици) (вж. точка 4.8). Вторичните резултати за ефикасност и честотата на събитието белодробно обостряне на пациентогодина са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 9

Исходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор/ивакафтор (P-L/I) (n = 96)*	Лумакафтор/ивакафтор – лумакафтор/ивакафтор (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)
	n = 101		n = 128
LCI_{2.5}†** на изходното ниво	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)
Абсолютна промяна на LCI_{2.5} от изходното ниво			
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161
BMI на изходното ниво (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)
Абсолютна промяна на BMI от изходното ниво (kg/m²)			
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135
Скор на респираторния домейн на CFQ-R‡ (точки) на изходното ниво	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)
Абсолютна промяна на скор на респираторния домейн на CFQ-R (точки)			
Седмица 96 от разширеното изпитване		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

Таблица 8: Дългосрочен ефект на лумакафтор/ивакафтор в изпитване 9

Исходно ниво и крайна точка	Преминали от плацебо на лумакафтор/ивакафтор (P-L/I) (n = 96)*	Лумакафтор/ивакафтор – лумакафтор/ивакафтор (L/I-L/I) (n = 143)*		
	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)	Средна стойност (SD)	Средни стойности на най-малките квадрати (95% CI)
Брой белодробни обостряния (събития) (изпитване 7 FAS и ROS)[†]				
Брой събития на пациентогодина (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Участници, третиран с плацебо в изпитване 7 (n=96) и преминали на активно лечение с LUM/IVA в разширеното проучване (P-L/I). Участници, лекувани с LUM/IVA във всяко от предшестващите проучвания [изпитване 6 (n=49) или изпитване 7 (n=94)] и продължили на активно лечение с LUM/IVA в разширението (L/I-L/I).

†Изходното ниво и за двете групи (P-L/I и L/I-L/I) е изходното ниво в изпитване 6 и изпитване 7 (предшестващо изпитване) и съответният брой (n) се отнася до групата за анализ в предшестващото проучване.

**Подпроучването LCI включва 117 участници в групата на L/I-L/I и 96 участници в групата на P-L/I.

†FAS = групата за пълен анализ (n=103) включва участници, които получават L/I в изпитване 7 и в изпитване 9, оценени в кумулативния период на проучване за L/I; ROS = групата за роловър (n=96) включва участници, които получават плацебо в изпитване 7 и L/I в изпитване 9, оценени в рамките на настоящия период за изпитване 9.

Изпитване 8: Проучване за безопасност и поносимост при педиатрични пациенти с КФ, на възраст от 2 до 5 години, хомозиготи за F508del мутацията на CFTR гена

Изпитване 8 оценява 60 пациенти на възраст от 2 до 5 години при скрининга (средна възраст на изходно ниво 3,7 години). В съответствие с теглото им при скрининга на пациентите са прилагани гранули, смесени с храна, на всеки 12 часа, при доза 100 mg лумакафтор/125 mg ивакафтор гранули за пациентите с тегло под 14 kg (n=19) или 150 mg лумакафтор/188 mg ивакафтор за пациентите с тегло 14 kg или повече (n=41) за 24 седмици в добавка към техните предписани терапии за КФ. За да се оценят ефектите в отсъствие на лекарството, пациентите са имали последваща визита за проследяване на безопасността след 2-седмичен период на очистване.

Вторичните крайни точки включват абсолютна промяна от изходното ниво на хлоридите в потта на седмица 24 и абсолютната промяна на хлоридите в потта от седмица 24 на седмица 26 (вж. „Фармакодинамични ефекти“), така също и всички крайни точки, изброени в Таблица 9. Клиничната значимост на величината на тези промени при деца на възраст от 2 до 5 години с кистозна фиброза не е категорично установена при дългосрочно лечение.

Таблица 9: Резюме на вторичните резултати в изпитване 8

Вторични крайни точки*	LUM/IVA
Абсолютна промяна от изходното ниво на индекса на телесната маса (BMI)	n=57 0,27 95% CI: 0,07; 0,47; P=0,0091
Абсолютна промяна от изходното ниво на z-скора за BMI според възрастта	n=57 0,29 95% CI: 0,14; 0,45; P=0,0003
Абсолютна промяна от изходното ниво на теглото (kg)	n=57 1,4 95% CI: 1,2; 1,7; P<0,0001
Абсолютна промяна от изходното ниво на z-скора за тегло според възрастта	n=57 0,26 95% CI: 0,15; 0,38; P<0,0001
Абсолютна промяна от изходното ниво на ръста (cm)	n=57 3,6 95% CI: 3,3; 3,9; P<0,0001
Абсолютна промяна от изходното ниво на z-скора за ръст според възрастта	n=57 0,09 95% CI: 0,02; 0,15; P=0,0104
Абсолютна промяна от изходното ниво на нивата на фекалната еластаза-1 (FE-1) (µg/g)**	n=35 52,6 95% CI: 22,5; 82,7; P=0,0012
LCI 2,5	n=17 -0,58 95% CI: -1,17; 0,02; P=0,0559

Бележка: P стойностите в таблицата са номинални.

* За посочените крайни точки абсолютната промяна от изходното ниво е средната абсолютна промяна от изходното ниво на седмица 24.

** Всички пациенти имат панкреатична недостатъчност на изходното ниво. Трима от 48-те пациенти със стойности на фекална еластаза-1 <100 µg/g на изходно ниво постигат ниво ≥200 µg/g на седмица 24.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Orkambi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при кистозна фиброза. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Експозицията (AUC) на лумакафтор е приблизително 2 пъти по-висока при здрави възрастни доброволци в сравнение с експозицията при пациенти с КФ. Експозицията на ивакафтор е подобна между здравите възрастни доброволци и пациентите с КФ. След приложение два пъти дневно плазмените концентрации в стационарно състояние на лумакафтор и ивакафтор при здрави участници общо взето се достигат след приблизително 7 дни лечение, с коефициент на кумулация приблизително 1,9 за лумакафтор. Експозицията в стационарно състояние на ивакафтор е по-ниска от тази в ден 1 поради индуциращия CYP3A ефект на лумакафтор (вж. точка 4.5).

След перорално приложение на лумакафтор 400 mg през 12 часа/ивакафтор 250 mg през 12 часа след хранене средни стойности в стационарно състояние (±SD) за AUC_{0-12h} и C_{max} са съответно 198 (64,8) µg·час/ml и 25,0 (7,96) µg/ml за лумакафтор и съответно 3,66 (2,25) µg·час/ml и 0,602 (0,304) µg/ml за ивакафтор. След перорално приложение само на ивакафтор като 150 mg през

12 часа след хранене средните стойности в стационарно състояние (\pm SD) за AUC_{0-12h} и C_{max} са съответно 9,08 (3,20) μ g·час/ml и 1,12 (0,319) μ g/ml.

Абсорбция

След многократни перорални дози лумакафтор експозицията на лумакафтор като цяло се увеличава пропорционално на дозата в диапазона от 50 mg до 1000 mg през 24 часа. Експозицията на лумакафтор се увеличава приблизително 2,0 пъти, когато се дава с храна, съдържаща мазнини, спрямо приема на гладно. Медианата (диапазон) на t_{max} на лумакафтор е приблизително 4,0 часа (2,0; 9,0) след хранене.

След приложението на многократни перорални дози ивакафтор в комбинация с лумакафтор експозицията на ивакафтор като цяло се увеличава с дозата от 150 mg през 12 часа до 250 mg през 12 часа. Експозицията на ивакафтор, приложен в комбинация с лумакафтор, се увеличава приблизително 3 пъти, когато на здрави доброволци се дава с храна, съдържаща мазнини. Ето защо лумакафтор/ивакафтор трябва да се прилага с храна, съдържаща мазнини. Медианата (диапазон) на t_{max} на ивакафтор е приблизително 4,0 часа (2,0; 6,0) след хранене.

Разпределение

Приблизително 99% от лумакафтор се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин. След перорално приложение на 400 mg през 12 часа при пациенти с КФ след хранене типичният привиден обем на разпределение за централния и периферните компартименти [коефициент на вариация в проценти (CV)] е изчислен съответно на 23,5 l (48,7%) и 33,3 l (30,5%).

Приблизително 99% от ивакафтор се свързват с плазмените протеини, предимно с алфа 1-кисел гликопротеин и албумин. След перорално приложение на ивакафтор 250 mg през 12 часа в комбинация с лумакафтор типичният привиден обем на разпределение за централния и периферните компартименти (CV) е изчислен съответно на 95,0 l (53,9%) и 201 l (26,6%).

Проучванията *in vitro* показват, че лумакафтор е субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP).

Биотрансформация

Лумакафтор не се метаболизира в значителна степен при хора, като основната част от лумакафтор се екскретира непроменена с фецеса. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че лумакафтор се метаболизира главно чрез оксидиране и глюкурониране.

Ивакафтор се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че ивакафтор се метаболизира основно чрез CYP3A. M1 и M6 са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. M1 притежава приблизително една шеста от ефикасността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6 притежава по-малко от една петдесета от ефикасността на ивакафтор и не се счита за фармакологично активен.

Елиминиране

След перорално приложение на лумакафтор основната част от лумакафтор (51%) се екскретира непроменена с фецеса. Има незначителна екскреция с урината на лумакафтор като непроменено лекарство. Привидният терминален полуживот е приблизително 26 часа. Типичният привиден клирънс CL/F (CV) на лумакафтор е изчислен на 2,38 l/час (29,4%) за пациентите с КФ.

След перорално приложение само на ивакафтор основната част от ивакафтор (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. Има незначителна екскреция на ивакафтор с урината като непроменено лекарство. При здрави участници полуживотът на ивакафтор, когато се дава с лумакафтор, е приблизително 9 часа. Типичният CL/F (CV) на

ивакафтор, когато се дава в комбинация с лумакафтор, се изчислява на 25,1 l/час (40,5%) за пациентите с КФ.

Специални популации

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на лумакафтор/ивакафтор за 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат по-високи експозиции ($AUC_{0-12\text{час}}$ с приблизително 50% и C_{max} с приблизително 30%) в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели. Влиянието на лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh, скор 5 до 6) върху фармакокинетиката на лумакафтор, даван в комбинация с ивакафтор, не е проучвано, но се очаква увеличението на експозицията да бъде по-малко от 50%.

Не са провеждани проучвания при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор 10 до 15), но се очаква експозицията да е по-висока, отколкото при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4, и 4.8).

Бъбречно увреждане

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с лумакафтор/ивакафтор при пациенти с бъбречно увреждане. При едно фармакокинетично проучване при хора само с лумакафтор има минимално елиминиране на лумакафтор и неговите метаболити в урината (само 8,6% от общата радиоактивност се открива в урината с 0,18% като непроменено изходно вещество). При едно фармакокинетично проучване при хора само с ивакафтор има минимално елиминиране на ивакафтор и неговите метаболити в урината (само 6,6% от общата радиоактивност се открива в урината). Популационен фармакокинетичен анализ на клирънса спрямо креатининовия клирънс не показва тенденция за лица с лека и умерена степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на лумакафтор/ивакафтор при пациенти на възраст 65 или повече години не са оценявани.

Пол

Ефектът на пола върху фармакокинетиката на лумакафтор е оценен чрез популационен фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания на лумакафтор, даван в комбинация с ивакафтор. Резултатите не показват клинично значима разлика във фармакокинетичните параметри за лумакафтор или ивакафтор между мъже и жени. Не се налага корекция на дозите според пола.

Педиатрична популация

Експозициите при възрастни и при педиатричната популация са подобни въз основа на популационните (ФК) анализи, представени в Таблица 10:

Таблица 10: Средна експозиция (SD) за лумакафтор и ивакафтор по възрастови групи

Възрастова група	Доза	Средна за лумакафтор (SD) AUC _{ss} (µg/ml*h)	Средна за ивакафтор (SD) AUC _{ss} (µg/ml*h)
Пациенти на възраст от 2 до 5 години и тегло под 14 kg	лумакафтор 100 mg/ивакафтор 125 mg саше на всеки 12 часа	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Пациенти на възраст от 2 до 5 години и тегло 14 kg или повече	лумакафтор 150 mg/ивакафтор 188 mg саше на всеки 12 часа	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Пациенти на възраст от 6 до 11 години	лумакафтор 200 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Пациенти на възраст от 12 до под 18 години	лумакафтор 400 mg/ивакафтор 250 mg на всеки 12 часа	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Лумакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са провеждани специални проучвания за оценка на фототоксичния потенциал на лумакафтор; оценката на наличните неклинични и клинични данни обаче не предполага склонност към фототоксичност.

Ивакафтор

Наблюдавани са ефекти в проучванията с многократни дози само при експозиции, считани за достатъчно по-големи (>25, >45 и >35 пъти съответно за мишки, плъхове и кучета) от максималната експозиция на ивакафтор при хора, когато се прилага като Orkambi, което показва слабо значение за клиничното приложение. Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Фармакологични изследвания за безопасност

Ивакафтор води до зависим от концентрацията инхибиторен ефект върху остатъчните потоци на hERG (човешки Ether-à -go-go Related ген) с IC₁₅ 5,5 µM, в сравнение с C_{max} (1,5 µM) за ивакафтор при терапевтичната доза лумакафтор/ивакафтор. Не се наблюдава обаче индуцирано от ивакафтор удължаване на QT интервала при телеметрично проучване при кучета с единични дози до 60 mg/kg или при измервания на ЕКГ от проучвания с многократно приложение с продължителност до 1 година при дозово ниво 60 mg/kg/ден при кучета (C_{max} след 365 дни = 36,2 до 47,6 µM). Ивакафтор води до свързано с дозата, но временно повишение на параметрите на кръвното налягане при кучета при единични перорални дози до 60 mg/kg (вж. точка 5.1).

Бременност и фертилитет

Ивакафтор не е тератогенен, когато се прилага перорално на бременни плъхове и зайци в стадия на органогенеза от ембрионалното развитие, съответно при дози приблизително 7 пъти (експозицията на ивакафтор и метаболитите) и 46 пъти над експозицията на ивакафтор при хора при терапевтичната доза лумакафтор/ивакафтор. При токсични дози за майката при плъхове ивакафтор води до понижения на феталното телесно тегло, повишение в честотата на вариациите на цервикалните ребра, хипопластични ребра, вълнообразни ребра и дефекти на стернума, включително фузии. Значението на тези резултати при хора не е известно.

Ивакафтор засяга фертилитета и индекса за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове при дози 200 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително съответно 11 и 7 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити, екстраполирани от експозициите на ден 90 при 150 mg/kg/ден в 6-месечното проучване за токсичност при многократно прилагане и експозициите на гестационен ден 17 в пилотното проучване за ембриофетално развитие за този вид), когато лекарството е дадено на майката преди и по време на ранната бременност. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета на мъжките и женските животни и индекса за репродуктивна способност при дози ≤ 100 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително съответно 8 и 5 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити, екстраполирани от експозициите на ден 90 при 100 mg/kg/ден в 6-месечното проучване за токсичност при многократно приложение и експозициите на гестационен ден 17 в проучването за ембриофетално развитие за този вид). При бременни плъхове и зайци се наблюдава преминаване на ивакафтор през плацентата.

Пери- и постнатално развитие

Ивакафтор не причинява дефекти при развитието в поколението на бременни плъхове, които са получавали перорални дози от 100 mg/kg/ден (постига се експозиция приблизително 4 пъти по-голяма от получената при максималната препоръчителна доза при хора за компонента ивакафтор на Orkambi, въз основа на сумарните стойности на AUC на ивакафтор и неговите метаболити) от забременяването до раждането и отбиването. Дозировки над 100 mg/kg/ден водят до индекси на преживяемост и лактация съответно 92% и 98% от контролните стойности, както и до намаление на телесното тегло на малките.

Ювенилни животни

Катаракта се наблюдава при ювенилни плъхове, третирани с ивакафтор 0,32 пъти над максималната препоръчителна доза при хора на базата на системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага едновременно с лумакафтор като Orkambi. Не е наблюдавана поява на катаракта при фетуси на плъхове, получени от майки, третирани в стадия на органогенезата от ембрионалното развитие, при малки с известна експозиция чрез погълнатото мляко преди отбиване или в проучванията с ивакафтор за токсичност при многократно приложение. Потенциалната значимост на тези находки при хората е неизвестна.

Лумакафтор и ивакафтор

Проучванията за токсичност при многократно приложение, включващи едновременно приложение на лумакафтор и ивакафтор, не показват конкретен риск за хората по отношение на потенциал за адитивна и/или синергична токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Хипромелозен ацетат сукцинат
Повидон (K30)
Натриев лаурилсулфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Доказана е стабилност на продукта в продължение на един час след смесване.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Otkambi гранули са опаковани в саше от ламинирано фолио [биаксиално ориентиран полиетилен терефталат/полиетилен/фолио/полиетилен (BOPET/PE/Foil/PE)].

Опаковка по 56 сашета (4 опаковки тип „портфейл“ по 14 сашета).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/006
EU/1/15/1059/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2015 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Ирландия

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба:

В определения срок ПРУ трябва да изпълни мерките по-долу:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) Заявителят трябва да проведе 5-годишно дългосрочно наблюдателно проучване с лумакафтор/ивакафтор при пациенти с кистозна фиброза, което да включва също микробиологични и клинични крайни точки (напр. обостряния), в съответствие с одобрен протокол. Заявителят трябва да подава ежегодни анализи от декември 2017 г. до 2020 г. и крайния доклад от клиничното проучване до декември 2021 г.	Окончателен доклад декември 2021 г.
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES) Въз основа на съгласуван протокол Заявителят следва да проведе дългосрочно проучване за ефикасност, за да сравни прогресията на заболяването при деца с КФ, които са хомозиготи за <i>F508del-CFTR</i> , на възраст от 2 до 5 години към момента на започване на лечението с Orkambi, спрямо прогресията на заболяването при успоредна, съответстваща кохорта от деца с КФ, които никога не са получавали лечение с Orkambi, в допълнение към лонгитудинална историческа кохорта.	Междинен анализ декември 2022 г. Окончателен доклад декември 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 филмирани таблетки (4 опаковки от 28 таблетки)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orkambi 100/125 таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Сутрин

Вечер

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/003 28 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Orkambi 200/125

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – ГРУПОВА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 112 (4 опаковки от 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/001 112 филмирани таблетки (4 опаковки по 28 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Orkambi 200/125

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪТРЕШНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
Част от групова опаковка, не може да се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/001 112 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 200 mg/125 mg таблетки
лумакафтор/ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Сутрин

Вечер

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с гранули съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

гранули

56 сашета

4 отделни опаковки тип „портфейл“ по 14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Повдигнете тук, за да отворите

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Orkambi 100/125 гранули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с гранули съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

гранули

14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Указания за употреба

- Обичайна доза: Приемайте по **едно саше ORKAMBI гранули през 12 часа.**
- Смесете цялото съдържание на сашето с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура. Приемете цялата смес. Използвайте в рамките на един час след смесването, точно преди или след храна или закуска, съдържаща мазнини.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Сутрин
Вечер

Използвайте всички дози за 7 дни, преди да започнете нова опаковка тип „портфейл“.

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orkambi 100 mg/125 mg гранули
лумакафтор/ивакафтор

Перорално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с гранули съдържа 150 mg лумакафтор и 188 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

гранули

56 сашета

4 отделни опаковки тип „портфейл“ по 14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Повдигнете тук, за да отворите

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU1/15/1059/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Orkambi 150/188

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВКА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“ЗА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше
лумакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше с гранули съдържа 150 mg лумакафтор и 188 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

гранули

14 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Указания за употреба

- Обичайна доза: Приемайте по **едно саше ORKAMBI** гранули **през 12 часа**.
- Смесете цялото съдържание на сашето с 5 ml подходяща за възрастта мека храна или течност, която е на или под стайна температура. Приемете цялата смес. Използвайте в рамките на един час след смесването, точно преди или след храна или закуска, съдържаща мазнини.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

Сутрин
Вечер

Използвайте всички дози за 7 дни, преди да започнете нова опаковка тип „портфейл“.

пн вт ср чт пт сб нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1059/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Orkambi 150 mg/188 mg гранули
лумакафтор/ивакафтор

Перорално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки
Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки
лумакафтор/ивакафтор (lumacaftor/ivacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Orkambi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orkambi
3. Как да приемате Orkambi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orkambi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orkambi и за какво се използва

Orkambi съдържа две активни вещества – лумакафтор и ивакафтор. Това е лекарство, използвано за дългосрочно лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 6 и повече години, които имат специфична промяна (наречена *F508del* мутация), засягаща гена за белтък, наречен трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозната фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), който играе важна роля при регулирането на потока на слюзта в белите дробове. Хората с тази мутация образуват аномален белтък CFTR. Клетките съдържат две копия на *CFTR* гена; Orkambi се използва при пациенти, при които и двете копия са засегнати от *F508del* мутацията (хомозиготи).

Лумакафтор и ивакафтор действат заедно, за да подобрят функцията на аномалния CFTR белтък. Лумакафтор увеличава количеството наличен CFTR, а ивакафтор спомага аномалният белтък да функционира по-нормално.

Orkambi може да помогне на дишането Ви, като подобри функцията на белите Ви дробове. Може също да забележите, че по-лесно наддавате на тегло.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orkambi

Не приемайте Orkambi

- ако сте алергични към лумакафтор, ивакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Orkambi.

Orkambi не трябва да се използва при други пациенти, освен при тези, които имат **две копия на F508del мутацията** в техния *CFTR* ген.

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Orkambi, ако Ви е казано, че имате **чернодробно или бъбречно** заболяване, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Orkambi.

При някои хора, получаващи Orkambi, често се забелязват отклонения в чернодробните кръвни показатели. Веднага кажете на Вашия лекар, ако имате някои от тези симптоми, които могат да са признаци на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на стомашната (коремната) област
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина
- обърканост

Вашият лекар трябва да прави някои кръвни изследвания, за да проверява състоянието на черния Ви дроб, преди и докато приемате Orkambi, особено през първата година.

Наблюдавани са дихателни събития като **задъхване или стягане в областта на гърдите или стесняване на дихателните пътища** при пациенти, когато започват лечението с Orkambi, особено при пациенти с лоша белодробна функция. Ако имате лоша белодробна функция, Вашият лекар може да Ви наблюдава по-внимателно, когато започнете Orkambi.

При някои пациенти, лекувани с Orkambi, се наблюдава **повишение на кръвното налягане**. Вашият лекар може да проследява кръвното Ви налягане по време на лечението с Orkambi.

При някои деца и юноши, лекувани с Orkambi и само с ивакафтор (един от компонентите на Orkambi), са забелязани **промени в лещата на окото** (катаракта), без ефект върху зрението. Вашият лекар може да извърши очни прегледи преди и по време на лечението с Orkambi.

Orkambi не се препоръчва при пациенти, които са претърпели **органна трансплантация**.

Деца под 6-годишна възраст

Таблетките Orkambi не трябва да се употребяват при деца под 6-годишна възраст. Други форми на това лекарство (гранули в саше) са по-подходящи за деца под 6-годишна възраст; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и Orkambi

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Специално говорете с Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- антибиотици (използвани за лечението на бактериални инфекции), например: телитромицин, кларитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, еритромицин
- антиконвулсивни лекарства (използвани за лечението на припадъци [епилептични припадъци]), например: фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин

- бензодиазепини (използвани за лечението на тревожност или безсъние, възбуда и пр.), например:
мидазолам, триазолам
- противогъбични лекарства (използвани за лечението на гъбични инфекции), например:
флуконазол, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол
- имуносупресори (използвани след трансплантация на орган), например:
циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус
- билкови лекарства, например:
Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- антиалергични лекарства (използвани за лечението на алергии и/или астма), например:
монтелукаст, фексофенадин
- антидепресивни лекарства (използвани за лечението на депресия), например:
циталопрам, есциталопрам, сертралин, бупропион
- противовъзпалителни лекарства (използвани за лечението на възпаление), например:
ибупрофен
- H2 антагонисти (използвани за намаляване на стомашната киселина), например:
ранитидин
- сърдечни гликозиди (използвани за лечението на лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност и нарушен сърдечен ритъм, наречен предсърдно мъждене), например:
дигоксин
- антикоагуланти (използвани за предотвратяване на образуването или нарастването на кръвни съсиреци в кръвта и кръвоносните съдове), например:
варфарин, дабигатран
- противозачатъчни лекарства (използвани за предпазване от бременност):
контрацептиви, прилагани перорално, като инжекция и като импланти, както и контрацептивни кожни пластири; те могат да включват етинил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени. На тях не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрол на раждаемостта, когато се дават с Orgambi
- кортикостероидни лекарства (използвани за лечението на възпаление):
метилпреднизолон, преднизон
- инхибитори на протонната помпа (използвани за лечението на заболяването киселинен рефлукс и язви):
омепразол, езомепразол, лансопразол
- перорални хипогликемични средства (използвани за контрол на диабет тип 2):
репаглинид

Има съобщения за фалшиво положителни уринни скрининг тестове за тетрахидроканабинол (THC – активен компонент на канабиса), при пациенти, получаващи Orgambi. Вашият лекар може да поиска провеждането на друг тест, за да се потвърдят резултатите.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Може да е по-добре да се

избягва лечението с Orkambi по време на бременност, ако е възможно, като Вашият лекар ще Ви помогне да решите кое е най-добре за Вас и Вашето дете.

Не е известно дали лумакафтор или ивакафтор се откриват в кърмата. Ако планирате да кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете Orkambi. Той ще реши дали да препоръча да спрете да кърмите или да спрете терапията с лумакафтор/ивакафтор. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за Вас.

Шофиране и работа с машини

При пациенти, получаващи ивакафтор (компонент на Orkambi), **се съобщава за замайване**, което може да повлияе способността за шофиране или работа с машини. Ако усетите замайване, не трябва да шофирате или да работите с машини, докато тези симптомите не отшумят.

Ако детето получи замайване, докато приема Orkambi, то не трябва да кара велосипед или да прави нещо друго, за което е необходимо пълно внимание, докато симптомите изчезнат.

Orkambi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Orkambi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза за пациенти на възраст 6 и повече години е две таблетки сутрин и две таблетки вечер (през 12 часа). Това прави общо четири таблетки на ден, които трябва да се приемат с храна, съдържаща мазнини.

Има таблетки Orkambi с различно количество на активното вещество в дозова единица за различните възрастови групи. Проверете дали получавате правилната таблетка (по-долу).

Възраст	Таблетки	Доза
6 до 11 години	Orkambi 100 mg/125 mg	2 таблетки сутрин 2 таблетки вечер
12 и повече години	Orkambi 200 mg/125 mg	2 таблетки сутрин 2 таблетки вечер

Можете да започнете да приемате Orkambi във всеки един от дните на седмицата.

Ако имате умерени или тежки проблеми с чернодробната функция, може да се наложи лекарят Ви да намали дозата Orkambi, тъй като черният Ви дроб няма да очисти Orkambi толкова бързо, колкото при хората с нормална чернодробна функция.

- **Умерени чернодробни проблеми:** дозата може да бъде намалена до две таблетки сутрин и една таблетка вечер.
- **Тежки чернодробни проблеми:** дозата може да бъде намалена до една таблетка сутрин и една вечер.

Начин на приложение

Orkambi е за перорално приложение. Поглъщайте таблетките цели. Не дъвчете, не разчупвайте и не разтваряйте таблетките.

Приемането на Orkambi с храна, съдържаща мазнини, е важно, за да се получат точните нива на лекарството в организма Ви. Трябва да се консумира основно хранене или закуска със съдържание на мазнини, непосредствено преди или непосредствено след приемане на Orkambi. Основните хранения и закуските, препоръчани в ръководствата за КФ, или основните хранения, препоръчвани в стандартните ръководства за хранене, съдържат достатъчни количества мазнини. Примери за основно хранене или закуска, съдържащи мазнини, са ястия, приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащите яйца. Примери за други храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене и кашкавал, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко
- меса, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на соева основа (тофу)
- хранителни блокчета или напитки

Ако сте приели повече от необходимата доза Orkambi

Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за съвет. Ако е възможно, носете със себе си Вашето лекарство и тази листовка. Може да получите нежелани реакции, включително споменатите в точка 4 по-долу.

Ако сте пропуснали да приемете Orkambi

Приемете пропуснатата доза с храна, съдържаща мазнини, ако са изминали по-малко от 6 часа от времето, в което сте пропуснали дозата. В противен случай изчакайте до следващата Ви доза по график, както нормално бихте направили. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на Orkambi

Вие трябва да продължите да приемате лекарството както Ви е назначено от Вашия лекар, дори ако се чувствате добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, съобщавани с Orkambi и само с ивакафтор (едно от активните вещества на Orkambi), са изброени по-долу и могат да възникнат при употребата на Orkambi.

Сериозните нежелани реакции при Orkambi включват повишени нива на чернодробните ензими в кръвта, чернодробно увреждане и влошаване на предварително съществуващо тежко чернодробно заболяване. Влошаването на чернодробната функция може да бъде фатално. Тези сериозни нежелани реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).

Информирайте Вашия лекар веднага, ако имате някой от следните симптоми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на стомашната (коремната) област
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- обърканост
- тъмна урина

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кашлица с храчки
- запушване на носа
- задух
- главоболие
- коремна болка (стомашна болка)*
- диария
- повишено отделяне на храчки
- гадене
- простуда*
- замайване*
- промени във вида на бактериите в слюзта*

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- стягане в гърдите
- стесняване на дихателните пътища
- запушване на синусите*
- запушен нос или хрема
- инфекция на горните дихателни пътища
- възпалено гърло
- зачервено гърло*
- обрив
- газове
- повръщане
- повишение на определен ензим в кръвта (креатинин фосфокиназа в кръвта)
- високи нива на чернодробните ензими, което се установява с изследвания на кръвта
- нередовен менструален цикъл (мензис) или болка при мензис
- болка в ухото, ушен дискомфорт*
- звънтене в ушите*
- зачервяване вътре в ухото*
- нарушение на вътрешното ухо (замайване или световъртеж)
- бучка в гърдата*

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- нарушения на менструацията, включително отсъствие или рядък мензис или по-често или по-тежко менструално кървене
- повишение на кръвното налягане
- запушване на ушите*
- възпаление на гърдата*
- увеличаване на гърдата при мъже*
- промени или болка в гръдното зърно*

*Нежелани реакции, наблюдавани само за ивакафтор.

Нежелани реакции при деца

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца, са подобни на тези при възрастни и юноши. При по-малки деца обаче повишени чернодробни ензими в кръвта се наблюдават по-често, отколкото при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за**

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orkambi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка/блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orkambi

Активни вещества: лумакафтор и ивакафтор.

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки и Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки:

Други съставки:

- ядро на таблетката: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, повидон (K30), натриев лаурилсулфат и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Orkambi съдържа натрий“).
- обвивка на таблетката: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, талк, кармин (E120), брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133) и индигокармин алуминиев лак (E132).
- печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол и амониев хидроксид.

Как изглежда Orkambi и какво съдържа опаковката

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки

Orkambi 100 mg/125 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови таблетки с овална форма (размери 14 × 7,6 × 4,9 mm), с отпечатан надпис „1V125“ с черно мастило от едната страна. Orkambi 100 mg/125 mg се предлага в опаковки, съдържащи 112 филмирани таблетки (4 опаковки по 28 филмирани таблетки).

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки

Orkambi 200 mg/125 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови таблетки с овална форма (размери 14 × 8,4 × 6,8 mm), с отпечатан надпис „2V125“ с черно мастило от едната страна.

Orkambi 200 mg/125 mg се предлага в: опаковки, съдържащи 28 филмирани таблетки и в групови опаковки, съдържащи 112 филмирани таблетки (4 опаковки по 28 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Листовка: информация за пациента

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше
Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше
лумакафтор/ивакафтор (lumacaftor/ivacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете е получило. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Orkambi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Orkambi
3. Как да се приема Orkambi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orkambi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orkambi и за какво се използва

Orkambi съдържа две активни вещества – лумакафтор и ивакафтор. Това е лекарство, използвано за дългосрочно лечение на кистозна фиброза (КФ) при пациенти на възраст 2 и повече години, които имат специфична промяна (наречена *F508del* мутация), засягаща гена за белтък, наречен трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозната фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), който играе важна роля при регулирането на потока на слюзта в белите дробове. Хората с тази мутация образуват аномален белтък CFTR. Клетките съдържат две копия на *CFTR* гена; Orkambi се използва при пациенти, при които и двете копия са засегнати от *F508del* мутацията (хомозиготи).

Лумакафтор и ивакафтор действат заедно, за да подобрят функцията на аномалния CFTR белтък. Лумакафтор увеличава количеството наличен CFTR, а ивакафтор спомага аномалният белтък да функционира по-нормално.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да приеме Orkambi

Да не се използва Orkambi

- ако Вашето дете е алергично към лумакафтор, ивакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевта, преди то да приеме Orkambi.

Orkambi не трябва да се използва при други пациенти, освен при тези, които имат **две копия на F508del мутацията** в техния *CFTR* ген.

Говорете с лекаря на Вашето дете, преди то да приеме Orkambi, ако Ви е казано, че Вашето дете има **чернодробно или бъбречно** заболяване, тъй като може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата Orkambi.

При някои хора, получаващи Orkambi, често се забелязват отклонения в чернодробните кръвни показатели. Веднага кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има някои от тези симптоми, които могат да са признаци на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на стомашната (коремната) област
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина
- обърканост

Лекарят на Вашето дете трябва да му прави някои кръвни изследвания, за да проверява състоянието на черния му дроб, преди и докато то приема Orkambi, особено през първата година.

Наблюдавани са дихателни събития като **задъхване или стягане в областта на гърдите или стесняване на дихателните пътища** при пациенти, когато започват лечението с Orkambi, особено при пациенти с лоша белодробна функция. Ако Вашето дете има лоша белодробна функция, лекарят на Вашето дете може да го наблюдава по-внимателно, когато то започне Orkambi.

При някои пациенти, лекувани с Orkambi, се наблюдава **повишение на кръвното налягане**. Лекарят на Вашето дете може да проследява кръвното му налягане по време на лечението с Orkambi.

При някои деца и юноши, лекувани с Orkambi и само с ивакафтор (един от компонентите на Orkambi), са забелязани **промени в лещата на окото** (катаракта), без ефект върху зрението. Лекарят на Вашето дете може да извърши очни прегледи преди и по време на лечението с Orkambi.

Orkambi не се препоръчва при пациенти, които са претърпели **органна трансплантация**.

Деца под 2-годишна възраст

Не е известно дали Orkambi е безопасен и ефикасен при деца под 2-годишна възраст. Ето защо Orkambi не трябва да се употребява при деца под 2-годишна възраст.

Други лекарства и Orkambi

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Специално говорете с лекаря, ако Вашето дете приема някои от следните лекарства:

- антибиотици (използвани за лечението на бактериални инфекции), например: телитромицин, кларитромицин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, еритромицин

- антиконвулсивни лекарства (използвани за лечението на припадъци [епилептични припадъци]), например:
фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин
- бензодиазепини (използвани за лечението на тревожност или безсъние, възбуда и пр.), например:
мидазолам, триазолам
- противогъбични лекарства (използвани за лечението на гъбични инфекции), например:
флуконазол, кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол
- имуносупресори (използвани след трансплантация на орган), например:
циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус
- билкови лекарства, например:
Жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)
- антиалергични лекарства (използвани за лечението на алергии и/или астма), например:
монтелукаст, фексофенадин
- антидепресивни лекарства (използвани за лечението на депресия), например:
циталопрам, есциталопрам, сертралин, бупропион
- противовъзпалителни лекарства (използвани за лечението на възпаление), например:
ибупрофен
- H2 антагонисти (използвани за намаляване на стомашната киселина), например:
ранитидин
- сърдечни гликозиди (използвани за лечението на лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност и нарушен сърдечен ритъм, наречен предсърдно мъждене), например:
дигоксин
- антикоагуланти (използвани за предотвратяване на образуването или нарастването на кръвни съсиреци в кръвта и кръвоносните съдове), например:
варфарин, дабигатран
- противозачатъчни лекарства (използвани за предпазване от бременност):
контрацептиви, прилагани перорално, като инжекция и като импланти, както и контрацептивни кожни пластири; те могат да включват етинил естрадиол, норетиндрон и други прогестогени. На тях не трябва да се разчита като на ефективен метод за контрол на раждаемостта, когато се дават с Orkambi
- кортикостероидни лекарства (използвани за лечението на възпаление):
метилпреднизолон, преднизон
- инхибитори на протонната помпа (използвани за лечението на заболяването киселинен рефлукс и язви):
омепразол, езомепразол, ланзопразол
- перорални хипогликемични средства (използвани за контрол на диабет тип 2):
репаглинид

Има съобщения за фалшиво положителни уринни скрининг тестове за тетрахидроканабинол (THC – активен компонент на канабиса), при пациенти, получаващи Orkambi. Лекарят на Вашето дете може да поиска провеждането на друг тест, за да се потвърдят резултатите.

Шофиране и работа с машини

При пациенти, получаващи ивакафтор (компонент на Orkambi), се съобщава за замайване, което може да повлияе способността за шофиране или работа с машини.

Ако детето получи замайване, докато приема Orkambi, то не трябва да кара велосипед или да прави нещо друго, за което е необходимо пълно внимание, докато симптомите изчезнат.

Orkambi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да се приема Orkambi

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал неговият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря.

Лекарят на Вашето дете ще определи правилната доза за детето. Вашето дете трябва да продължи да приема всички други лекарства, освен ако неговият лекар не Ви каже да спре да приема някои от тях.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза за пациенти на възраст 2 и повече години е дадена в таблицата по-долу. Orkambi трябва да се приема сутрин и вечер (през 12 часа) с храна, съдържаща мазнини.

Има Orkambi с различно количество на активното вещество в дозова единица за деца на различна възраст и с различно тегло. Проверете дали на Вашето дете е дадена правилната доза (по-долу).

Възраст, тегло	Продукт	Доза
2 до 5 години и тегло под 14 кг	Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше	Едно саше сутрин Едно саше вечер
2 до 5 години и тегло 14 кг и повече	Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше	Едно саше сутрин Едно саше вечер

Ако Вашето дете има умерени или тежки проблеми с чернодробната функция, може да се наложи лекарят на Вашето дете да намали дозата Orkambi, тъй като черният дроб на детето няма да очисти Orkambi толкова бързо, колкото при децата с нормална чернодробна функция.

- **Умерени чернодробни проблеми:** дозата може да бъде намалена през ден: две сашета в един ден (сутрин и вечер), едно саше на следващия ден (само сутрин).
- **Тежки чернодробни проблеми:** дозата може да бъде намалена до едно саше на ден или по-рядко.

Начин на приложение

Orkambi е за перорално приложение.

Всяко саше е само за еднократна употреба.

Можете да започнете да давате Orkambi на Вашето дете във всеки един ден от седмицата.

Когато давате Orkambi гранули на Вашето дете:

- Дръжте сашето с гранули с линията за отваряне отгоре.
- Разклатете леко сашето, за да се падне съдържанието на дъното.
- Скъсайте или срежете сашето по линията.

- Смесете цялото съдържание на едно саше с една чаена лъжичка (5 милилитра) подходяща за възрастта мека храна или течност. Храната или течността трябва да бъдат на или под стайна температура. Примери за подходящи за възрастта меки храни или течности са плодови пюрета, овкусено кисело мляко и прясно мляко или сок.
- След смесване дайте продукта на детето незабавно. Ако това не е възможно, дайте му го в рамките на един час след смесване. Сместа трябва да бъде приета веднага и изцяло.
- Храна, съдържаща мазнини, трябва да се дава на детето непосредствено преди или непосредствено след приемане на дозата (примери са дадени по-долу).

Приемането на Orkambi с храна, съдържаща мазнини, е важно, за да се получат точните нива на лекарството в организма. Основните хранения и закуските, препоръчани в ръководствата за КФ, или основните хранения, препоръчвани в стандартните ръководства за хранене, съдържат достатъчни количества мазнини. Примери за основно хранене или закуска, съдържащи мазнини, са ястия, приготвени с масло или различни видове олио, или съдържащите яйца. Примери за други храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене и кашкавал, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко
- меса, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на соева основа (тофу)
- хранителни блокчета или напитки

Ако Вашето дете е приело повече от необходимата доза Orkambi

Обадете се на лекаря на Вашето дете или на фармацевт за съвет. Ако е възможно, носете със себе си лекарството на детето и тази листовка. Вашето дете може да получи нежелани реакции, включително споменатите в точка 4 по-долу.

Ако сте пропуснали да дадете Orkambi на Вашето дете

Дайте пропуснатата доза с храна, съдържаща мазнини, ако са изминали по-малко от 6 часа от времето, в което е пропусната дозата. В противен случай изчакайте до неговата следваща доза по график, както нормално бихте направили. Не давайте на детето двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вашето дете е спряло приема на Orkambi

Давайте Orkambi на Вашето дете толкова дълго, колкото е препоръчано от неговия лекар. Не спирайте, освен ако лекарят на Вашето дете не Ви каже. Вие трябва да продължите да давате лекарството както е назначено от лекаря, дори ако детето се чувства добре.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежеланите реакции, съобщавани с Orkambi и само с ивакафтор (едно от активните вещества на Orkambi), са изброени по-долу и могат да възникнат при употребата на Orkambi.

Сериозните нежелани реакции при Orkambi включват повишени нива на чернодробните ензими в кръвта, чернодробно увреждане и влошаване на предварително съществуващо тежко чернодробно заболяване. Влошаването на чернодробната функция може да бъде фатално. Тези сериозни нежелани реакции са нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души).

Информирайте лекаря на Вашето дете веднага, ако то има някой от следните симптоми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на стомашната (коремната) област
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите
- загуба на апетит

- гадене или повръщане
- обърканост
- тъмна урина

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- кашлица с храчки
- запушване на носа
- задух
- главоболие
- коремна болка (стомашна болка)*
- диария
- повишено отделяне на храчки
- гадене
- простуда*
- замайване*
- промени във вида на бактериите в слюзта*

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- стягане в гърдите
- стесняване на дихателните пътища
- запушване на синусите*
- запушен нос или хрема
- инфекция на горните дихателни пътища
- възпалено гърло
- зачервено гърло*
- обрив
- газове
- повръщане
- повишение на определен ензим в кръвта (креатинин фосфокиназа в кръвта)
- високи нива на чернодробни ензими, което се установява с изследвания на кръвта
- нередовен менструален цикъл (мензис) или болка при мензис
- болка в ухото, ушен дискомфорт*
- звънтене в ушите*
- зачервяване вътре в ухото*
- нарушение на вътрешното ухо (замайване или световъртеж)
- бучка в гърдата*

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- нарушения на менструацията, включително отсъствие или рядък мензис или по-често или по-тежко менструално кървене
- повишение на кръвното налягане
- запушване на ушите*
- възпаление на гърдата*
- увеличаване на гърдата при мъже*
- промени или болка в гърдното зърно*

*Нежелани реакции, наблюдавани само за ивакафтор.

Нежелани реакции при деца

Нежеланите реакции, наблюдавани при деца, са подобни на тези при възрастни и юноши. При по-малки деца, обаче, повишени чернодробни ензими в кръвта се наблюдават по-често, отколкото при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orkambi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка/сашето след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте фармацевта на Вашето дете как да изхвърляте лекарствата, които то вече не използва. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orkambi

Активни вещества: лумакафтор и ивакафтор.

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше:

Всяко саше съдържа 100 mg лумакафтор и 125 mg ивакафтор.

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше:

Всяко саше съдържа 150 mg лумакафтор и 188 mg ивакафтор.

Други съставки: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, хипромелозен ацетат сукцинат, повидон (K30) и натриев лаурилсулфат (вижте точка 2 „Orkambi съдържа натрий“).

(Вижте края на точка 2 „Важна информация за състава на Orkambi“.)

Как изглежда Orkambi и какво съдържа опаковката

Orkambi 100 mg/125 mg гранули в саше са бели до почти бели гранули.

Orkambi 150 mg/188 mg гранули в саше са бели до почти бели гранули.

Гранулите се предоставят в сашета.

- Опаковка по 56 сашета (съдържа 4 отделни опаковки тип „портфейл“ по 14 сашета)

Притежател на разрешението за употреба

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Ирландия

Тел.: +353 (0) 1 761 7299

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Приложение IV

Основания за едно допълнително подновяване

Основания за едно допълнително подновяване

Въз основа на данните, които са получени след издаване на първоначалното разрешение за употреба, СНМР счита, че съотношението полза/риск на Orkambi остава положително, но счита, че профилът му на безопасност трябва да се следи внимателно поради следните причини:

- В момента се извършва Постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за Orkambi, което има за цел да оцени дългосрочната безопасност на терапията с лумакафтор/ивакафтор (LUM/IVA) при пациенти с кистозна фиброза (КФ). Като се има предвид, че това проучване е определено като категория 1 и резултатите се считат от ключово значение за съотношението полза-риск, се смята за уместно да има второ подновяване на разрешението за употреба.
- Има ограничена експозиция и налични постмаркетингови данни за неотдавнашните разрешения при педиатрични пациенти (на възраст 6-12 години и 2-5 години).
- Запланувано е едно Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES), за да се сравни прогресията на заболяването при деца с КФ, които са хомозиготи за F508del-CFTR на възраст от 2 до 5 години към момента на започване на лечението с Orkambi, спрямо прогресията на заболяването при деца с КФ, които никога не са получавали лечение с Orkambi, в допълнение към лонгитудинална историческа кохорта. Очаква се това проучване да предостави доказателства за въздействието на лечението с Orkambi върху клиничните резултати (включително дългосрочната безопасност) и прогресията на заболяването и да потвърди настоящите предположения за ефикасността и безопасността.

Поради това, въз основа на профила на безопасност на Orkambi, СНМР достигна до заключение, че ПРУ трябва да подаде едно допълнително заявление за подновяване след 5 години.