

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lumakaftoro (*lumacaftorum*) ir 125 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lumakaftoro (*lumacaftorum*) ir 125 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos, ovalo formos tabletės (14 × 7,6 × 4,9 mm matmenų), kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „1V125“.

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos, ovalo formos tabletės (14 × 8,4 × 6,8 mm matmenų), kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „2V125“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Orkambi tabletės skirtos cistinei fibrozei (CF) gydyti 6 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra homozigotiniai cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Orkambi turi skirti tik gydytojai, turintys CF gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliu ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti *F508del* mutacijos buvimą abiejuose *CFTR* geno aleliuose.

## Dozavimas

### **1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos 6 metų ir vyresniems pacientams**

<b>Amžius</b>	<b>Dozė</b>	<b>Bendra paros dozė</b>
Nuo 6 iki 11 metų	Po 2 tabletes 100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro kas 12 val.	400 mg lumakaftoro / 500 mg ivakaftoro
12 metų ir vyresni	Po 2 tabletes 200 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro kas 12 val.	800 mg lumakaftoro / 500 mg ivakaftoro

Pacientai gali pradėti gydymą bet kurią savaitės dieną.

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų, reikia valgyti prieš pat vartojant šį vaistinį preparatą arba iš karto po to (žr. 5.2 skyrių).

#### *Praleista dozė*

Jeigu praėjo mažiau kaip 6 valandos nuo praleistos dozės, pagal grafiką vartojamą dozę reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Jeigu praėjo daugiau kaip 6 valandos, pacientui reikia nurodyti palaukti iki kitos pagal grafiką vartojamos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### *Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais*

Pacientams, šiuo metu vartojantiems Orkambi, pradėjus vartoti CYP3A inhibitorius, dozės koreguoti nereikia. Tačiau stiprių CYP3A inhibitorių vartojantiems pacientams pradėjus gydymą, pirmąją gydymo savaitę sumažinkite dozę iki vienos tabletės per parą (100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro nuo 6 iki 11 metų pacientams ir 200 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro 12 metų ir vyresniems pacientams), kad būtų pasiektas indukcinis lumakaftoro poveikis esant pusiausvyrinei apykaitai. Po šio laikotarpio reikia toliau vartoti rekomenduojamą paros dozę.

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip savaitę ir po to tęsiamas vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, pirmąją gydymo atnaujinimo savaitę sumažinkite dozę iki vienos tabletės per parą (100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro nuo 6 iki 11 metų pacientams ir 200 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro 12 metų ir vyresniems pacientams). Po šio laikotarpio reikia toliau vartoti rekomenduojamą paros dozę (žr. 4.5 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, Orkambi rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama sumažinti dozę.

Šio vaistinio preparato vartojimo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), patirties nėra, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas. Todėl, įvertinus gydymo riziką ir naudą, pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, Orkambi reikia vartoti atsargiai, skiriant sumažintą dozę (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Dozės koregavimas pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, pateikiamas 2 lentelėje.

**2 lentelė. Dozės koregavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas**

<b>Kepenų sutrikimas</b>	<b>Dozės koregavimas</b>	<b>Bendra paros dozė</b>
Lengvas kepenų sutrikimas (A klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	Dozės koreguoti nereikia	<u>Pacientams nuo 6 iki 11 metų</u> 400 mg lumakaftoro + 500 mg ivakaftoro  <u>12 metų ir vyresniems pacientams</u> 800 mg lumakaftoro + 500 mg ivakaftoro
Vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	<u>Pacientams nuo 6 iki 11 metų</u> 2 tabletės po 100 mg/125 mg ryte + 1 tabletė po 100 mg/125 mg vakare (po 12 val.)  <u>12 metų ir vyresniems pacientams</u> 2 tabletės po 200 mg/125 mg ryte + 1 tabletė po 200 mg/125 mg vakare (po 12 val.)	<u>Pacientams nuo 6 iki 11 metų</u> 300 mg lumakaftoro + 375 mg ivakaftoro  <u>12 metų ir vyresniems pacientams</u> 600 mg lumakaftoro + 375 mg ivakaftoro
Sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	<u>Pacientams nuo 6 iki 11 metų</u> Po 1 tabletę po 100 mg/125 mg ryte + po 1 tabletę po 100 mg/125 mg vakare (po 12 val.) arba sumažinta paros dozė  <u>12 metų ir vyresniems pacientams</u> Po 1 tabletę po 200 mg/125 mg ryte + po 1 tabletę po 200 mg/125 mg vakare (po 12 val.) arba sumažinta paros dozė	<u>Pacientams nuo 6 iki 11 metų</u> 200 mg lumakaftoro + 250 mg ivakaftoro arba sumažinta paros dozė  <u>12 metų ir vyresniems pacientams</u> 400 mg lumakaftoro + 250 mg ivakaftoro arba sumažinta paros dozė

Vaikų populiacija

Orkambi saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Pacientams reikia nurodyti tablečių praryti sveiką. Pacientams negalima tablečių kramtyti, laužyti ar ištirpinti.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### CF sergantys pacientai, kurie yra heterozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu

Lumakaftoras / ivakaftoras nėra veiksmingas CF sergantiems pacientams, kuriems viename alelyje nustatyta *F508del* mutacija ir antrame alelyje yra mutacija, kuri, kaip numatoma, gali sąlygoti nepakankamą CFTR gamybą arba kuri nereaguoja į ivakaftorą *in vitro* (žr. 5.1 skyrių).

#### CF sergantys pacientai, kuriems nustatyta *CFTR* geno vartų mechanizmo (III klasės) mutacija

Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems viename alelyje nustatyta *CFTR* geno vartų mechanizmo (III klasės) mutacija su *F508del* mutacija arba be jos kitame alelyje, neiširtas. Kadangi vartojant kartu su lumakaftoru, labai reikšmingai sumažėja ivakaftoro ekspozicija, šiems pacientams lumakaftoro / ivakaftoro vartoti negalima.

#### Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos (pvz., krūtinės diskomfortas, dusulys, bronchų spazmas ir sutrikęs kvėpavimas) dažniau pasireiškė pradedant gydymą lumakaftoru / ivakaftoru. Sunkūs kvėpavimo sistemos reiškiniai dažniau nustatyti pacientams, kurių procentinis prognozuojamas forsuito iškvėpimo tūris 1-ąją sekundę (ppFEV<sub>1</sub>) < 40, dėl jų gali reikėti nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Klinikinės patirties pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40, nepakanka ir pradedant gydymą rekomenduojama šiuos pacientus papildomai stebėti (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, kai kuriems pacientams taip pat nustatytas laikinas FEV<sub>1</sub> sumažėjimas. Pacientų, kuriems paūmėjo plaučių ligos, gydymo lumakaftoru / ivakaftoru patirties nėra, ir pradėti gydymą pacientams, kuriems yra paūmėjusi plaučių liga, nerekomenduotina.

#### Poveikis kraujospūdžiui

Kai kuriems lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams nustatytas padidėjęs kraujospūdis. Gydymo metu reikia periodiškai tikrinti visų pacientų kraujospūdį (žr. 4.8 skyrių).

#### Pacientai, sergantys pažengusia kepenų liga

CF sergantiems pacientams gali būti kepenų funkcijos pakitimų, įskaitant pažengusią kepenų ligą. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, nustatytas kepenų funkcijos pablogėjimas. CF sergantiems pacientams, kuriems jau yra cirozė su vartų venos hipertenzija, gydomiems lumakaftoru / ivakaftoru, nustatyta kepenų funkcijos dekomensacija, įskaitant kepenų nepakankamumą, kuris gali baigtis mirtimi. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, lumakaftorą / ivakaftorą reikia skirti atsargiai ir tik, jeigu tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei lumakaftoras / ivakaftoras skiriamas šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti ir reikia sumažinti dozę (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos

CF sergantiems pacientams, gydomiems lumakaftoru / ivakaftoru, dažnai nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas. Kai kuriais atvejais šis padidėjimas buvo susijęs su tuo pat metu padidėjusiu bendru bilirubino kiekiu serume. Padidėjęs transaminazių aktyvumas dažniau nustatytas pacientams vaikams nei suaugusiesiems (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi ryšio su kepenų pažeidimu negalima atmesti, prieš pradedant gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, rekomenduojama pirmaisiais gydymo metais kas 3 mėnesius ir po to kasmet atlikti kepenų

funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino). Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo padidėjęs ALT, AST ar bilirubino kiekis, stebėjimą.

Reikšmingai padidėjus ALT ar AST kiekiui, kartu padidėjus arba nepadidėjus bilirubino kiekiui (ALT ar AST > 5 x viršutinė normos riba [VNR] arba ALT ar AST > 3 x VNR ir bilirubino kiekis > 2 x VNR ir (arba) klinikinė gelta), reikia nutraukti lumakaftoro / ivakaftoro vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Reikia atidžiai iširti galimas priežastis ir atidžiai stebėti, ar liga pacientams neprogresuoja. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia apsvarstyti tolesnio gydymo naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

#### Sąveika su vaistiniais preparatais

##### *CYP3A substratai*

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius. Vartoti kartu su jautriais CYP3A substratais arba mažo terapinio indekso CYP3A substratais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, injekcinius, transderminius ir implantuojamuosius, nereikia laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant kartu su Orkambi (žr. 4.5 skyrių).

##### *Stiprūs CYP3A induktoriai*

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., rifampicinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais) nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, lumakaftorą / ivakaftorą rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Kataraktos

Lumakaftoru / ivakaftoru ir vien ivakaftoru gydytiems pacientams vaikams nustatyta neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejų. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir ekspozicija radiacija), negalima atmesti galimos su ivakaftoru susijusios rizikos (žr. 5.3 skyrių). Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas lumakaftoru / ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinį ir paskesnius oftalmologinius patikrinimus.

#### Pacientai po organų transplantacijos

Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neištirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su imunosupresantais pateikiama 4.5 skyriuje.

#### Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Remiantis ekspozicija ir skiriamomis dozėmis, manoma, kad bet kurio stiprumo ir bet kurios farmacinės formos sąveikos charakteristika yra tokia pati.

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius, o atskirai vartojamas ivakaftoras yra silpnas CYP3A inhibitorius. Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai gali veikti lumakaftorą / ivakaftorą, taip pat lumakaftoras / ivakaftoras gali veikti kitus vaistinius preparatus.

## Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis lumakaftorui / ivakaftorui

### *CYP3A inhibitoriai*

Vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi itraconazolu, lumakaftoro ekspozicija nepakito, tačiau ivakaftoro ekspozicija padidėjo 4,3 karto. Dėl indukcinio lumakaftoro poveikio CYP3A esant pusiausvyrinei apykaitai, grynoji ivakaftoro ekspozicija vartojant kartu su CYP3A inhibitoriumi neturėtų viršyti tos, kuri pasiekama be lumakaftoro vartojant 150 mg dozę kas 12 valandų, t. y., įteisintą ivakaftoro monoterapijos dozę.

Pacientams, jau vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti CYP3A inhibitorius, dozės koreguoti nereikia. Tačiau stiprius CYP3A inhibitorius vartojantiems pacientams pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba silpnais CYP3A inhibitoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

### *CYP3A induktoriai*

Vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, lumakaftoro ekspozicija beveik nepakito, tačiau ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 57 %. Todėl vartoti lumakaftoro / ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

## Galimas lumakaftoro / ivakaftoro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

### *CYP3A substratai*

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius. Atskirai vartojamas ivakaftoras yra silpnas CYP3A inhibitorius. Tikėtina, kad galutinis gydymo lumakaftoru / ivakaftoru poveikis bus stipri CYP3A indukcija. Taigi, vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su CYP3A substratais, gali sumažėti šių substratų ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

### *P-gp substratai*

*In vitro* tyrimai parodė, kad lumakaftoras geba slopinti ir indukuoti P-gp. Taip pat ivakaftoro monoterapijos klinikinis tyrimas parodė, kad ivakaftoras yra silpnas P-gp inhibitorius. Todėl vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu), gali pakisti šių substratų ekspozicija.

### *CYP2B6 ir CYP2C substratai*

Sąveikos su CYP2B6 ir CYP2C substratais tyrimų *in vivo* neatlikta. *In vitro* tyrimai rodo, kad lumakaftoras geba indukuoti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, tačiau taip pat nustatytas CYP2C8 ir CYP2C9 slopinimas *in vitro*. Taip pat *in vitro* tyrimai rodo, kad ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu, gali pakisti (t. y., padidėti arba sumažėti) CYP2C8 ir CYP2C9 substratų ekspozicija, sumažėti CYP2C19 substratų ekspozicija bei reikšmingai sumažėti CYP2B6 substratų ekspozicija.

## Galima lumakaftoro / ivakaftoro sąveika su nešikliais

*In vitro* eksperimentai rodo, kad lumakaftoras yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (KVAB) substratas. Vartojant Orkambi kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina KVAB, gali padidėti lumakaftoro koncentracija plazmoje. Lumakaftoras slopina organinių anijonų nešiklius (angl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ir 3. Lumakaftoras ir ivakaftoras yra KVAB inhibitoriai. Vartojant Orkambi kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OAT1/3 ir KVAB nešiklių substratai, gali padidėti tokių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Lumakaftoras ir ivakaftoras nėra OATP1B1, OATP1B3 ir organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporter*, OCT) 1 ir 2 inhibitoriai. Ivakaftoras nėra OAT1 ir OAT3 inhibitorius.

### Žinoma ir kita potencialiai reikšminga sąveika

3 lentelėje pateikiamas žinomas arba numatomas lumakaftoro / ivakaftoro poveikis kitiems vaistiniams preparatams arba kitų vaistinių preparatų poveikis lumakaftorui / ivakaftorui. Informacija, pateikiama 3 lentelėje, daugiausiai gauta *in vitro* tyrimų metu. 3 lentelės dalyje „Klinikinė pastaba“ pateikiamos rekomendacijos, paremtos sąveikos tyrimais, klinicine reikšme arba numatoma sąveika dėl eliminacijos kelių. Didžiausią klinikinę reikšmę turinti sąveika pateikiama sąrašo pradžioje.

### **3 lentelė. Žinoma ir kita potencialiai reikšminga sąveika – dozavimo rekomendacijos vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su kitais vaistiniais preparatais**

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Labiausiai kliniškai reikšmingi kartu vartojami vaistiniai preparatai</b>		
<b>Vaistai nuo alergijos:</b>		
montelukastas	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukastas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8/2C9 indukcijos	Montelukasto dozės koreguoti nerekomenduojama. Vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia vykdyti atitinkamą pagrįstą klinikinę stebėseną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti montelukasto ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
feksofenadinas	↔ LUM, IVA	
	↑ arba ↓ feksofenadinas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Pageidaujiamam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti feksofenadino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti feksofenadino ekspoziciją.



<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Antibiotikai:</b> klaritromicinas, telitromicinas	↔ LUM ↑ IVA Dėl klaritromicino, telitromicino vykdomo CYP3A slopinimo  ↓ klaritromicinas, telitromicinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pacientams, šiuo metu vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti klaritromiciną ar telitromiciną, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.  Pacientams, šiuo metu vartojantiems klaritromiciną ar telitromiciną, pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, pirmąją gydymo savaitę lumakaftoro / ivakaftoro dozę reikia sumažinti iki vienos tabletės per parą.  Reikia apsvarstyti galimybę vietoj šių antibiotikų skirti kitą vaistinį preparatą, pvz., azitromiciną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti klaritromicino ir telitromicino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
eritromicinas	↔ LUM ↑ IVA Dėl eritromicino vykdomo CYP3A slopinimo  ↓ eritromicinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartojant kartu su eritromicinu, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.  Reikia apsvarstyti galimybę vietoj eritromicino skirti kitą vaistinį preparatą, pvz., azitromiciną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti eritromicino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Vaistai nuo traukulių:</b> karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	↔ LUM ↓ IVA Dėl šių vaistų nuo traukulių vykdomos CYP3A indukcijos  ↓ karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo traukulių nerekomenduojama. Gali labai sumažėti ivakaftoro ir vaisto nuo traukulių ekspozicija, dėl to gali sumažėti abiejų veikliųjų medžiagų veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Vaistai nuo grybelio:</b> itrakonazolas*, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	↔ LUM ↑ IVA Dėl šių vaistų nuo grybelio vykdomo CYP3A slopinimo	Pacientams, šiuo metu vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti šiuos vaistus nuo grybelio, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ itrakonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pacientams, šiuo metu vartojantiems šiuos vaistus nuo grybelio, pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, pirmąją gydymo savaitę lumakaftoro / ivakaftoro dozę reikia sumažinti iki vienos tabletės per parą.
	↓ pozakonazolas Dėl LUM vykdomos UGT indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo grybelio nerekomenduojama. Jei būtina skirti tokius vaistinius preparatus, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia grybelinių infekcijų proveržis. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių vaistų nuo grybelio ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
flukonazolas	↔ LUM ↑ IVA Dėl flukonazolo vykdomo CYP3A slopinimo	Vartojant kartu su flukonazolu, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ flukonazolas Dėl LUM vykdomos indukcijos; flukonazolas daugiausiai pašalinamas išskiriant nepakitusį vaistą pro inkstus, tačiau vartojant stiprius induktorius nustatytas vidutinis flukonazolo ekspozicijos sumažėjimas.	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę flukonazolo dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti flukonazolo ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Vaistai nuo uždegimo:</b> ibuprofenas	↔ LUM, IVA  ↓ ibuprofenas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8/2C9 indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę ibuprofeno dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti ibuprofeno ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Vaistai nuo mikobakterijų:</b> rifabutinas, rifampicinas*, rifapentinas	↔ LUM ↓ IVA Dėl vaistų nuo mikobakterijų vykdomos CYP3A indukcijos  ↓ rifabutinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos  ↔ rifampicinas, rifapentinas	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo mikobakterijų nerekomenduojama. Sumažės ivakaftoro ekspozicija, dėl to gali sumažėti lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas.  Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę rifabutino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti rifabutino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Benzodiazepinai:</b> midazolamas, triazolamas	↔ LUM, IVA  ↓ midazolamas, triazolamas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais benzodiazepiniais nerekomenduojama. Lumakaftoras / ivakaftoras sumažins midazolamo ir triazolamo ekspoziciją, dėl to sumažės jų veiksmingumas.
<b>Hormoniniai kontraceptikai:</b> etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai	↓ etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai Dėl LUM vykdomos CYP3A/UGT indukcijos	Hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, injekcinius, transderminius ir implantuojamuosius, nereikia laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti hormoninių kontraceptikų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Imunosupresantai:</b> ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas (vartojami po organų transplantacijos)	↔ LUM, IVA  ↓ ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais imunosupresantais nerekomenduojama. Lumakaftoras / ivakaftoras sumažins šių imunosupresantų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti šių imunosupresantų veiksmingumas. Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, neiširtas.
<b>Protonų siurblio inhibitoriai:</b> esomeprazolas, lansoprazolas, omeprazolas	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazolas, lansoprazolas, omeprazolas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C19 indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių protonų siurblio inhibitorių dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių protonų siurblio inhibitorių ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
<b>Žoliniai vaistiniai preparatai:</b> jonažolės ( <i>Hypericum perforatum</i> ) vaistiniai preparatai	↔ LUM ↓ IVA Dėl jonažolės vaistinių preparatų vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su jonažolės vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Sumažės ivakaftoro ekspozicija, dėl to gali sumažėti lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas.
<b>Kiti klinikinę reikšmę turintys kartu vartojami vaistiniai preparatai</b>		
<b>Vaistai nuo aritmijos:</b> digoksinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ digoksinas Dėl galimo P-gp slopinimo arba indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir titruoti dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti digoksino ekspoziciją.
<b>Antikoagulantai:</b> dabigatranas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ dabigatranas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia vykdyti atitinkamą klinikinę stebėseną. Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti dabigatrano dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti dabigatrano ekspoziciją.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
varfarinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ varfarinas Dėl galimo LUM vykdomo CYP2C9 slopinimo arba indukcijos	Vartojant varfariną kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNR). Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti varfarino ekspoziciją.
<b>Antidepresantai:</b> citalopramas, escitalopramas, sertralinas	↔ LUM, IVA  ↓ citalopramas, escitalopramas, sertralinas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C19 indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių antidepresantų dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių antidepresantų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
bupropionas	↔ LUM, IVA  ↓ bupropionas Dėl LUM vykdomos CYP2B6 indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę bupropiono dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti bupropiono ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Sisteminio poveikio kortikosteroidai:</b> metilprednizolonas, prednizonas	↔ LUM, IVA  ↓ metilprednizolonas, prednizonas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių sisteminių kortikosteroidų dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti metilprednizolono ir prednizono ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
<b>H2 blokatoriai:</b> ranitidinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ ranitidinas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti ranitidino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti ranitidino ekspoziciją.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Geriamieji gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai:</b> repaglinidas	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinidas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8 indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę repaglinido dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti repaglinido ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.

Pastaba: ↑ = didėja, ↓ = mažėja, ↔ = nekinta; LUM = lumakaftoras; IVA = ivakaftoras.

\* Remiantis klinikiniais sąveikos tyrimais. Visa kita pateikta sąveika yra numatoma.

#### *Klaidingai teigiami THC šlapime tyrimų rezultatai*

Gauta pranešimų apie klaidingai teigiamus tetrahidrokanabinolio (THC) aptikimo šlapime tyrimų rezultatus Orkambi vartojantiems pacientams. Reikia apsvarstyti galimybę naudoti kitą patvirtinimo metodą rezultatams patikrinti.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie lumakaftoro / ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Lumakaftoro ir ivakaftoro tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai neparodė, poveikis nustatytas tik duodant patelėms toksiškas ivakaftoro dozes (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu lumakaftoro / ivakaftoro geriau nevartoti, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti lumakaftoru / ivakaftoru.

#### Žindymas

Nežinoma, ar lumakaftoras / ivakaftoras ir metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad lumakaftoras ir ivakaftoras išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo lumakaftoru / ivakaftoru.

#### Vaisingumas

Duomenų apie lumakaftoro ir (arba) ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Lumakaftoras neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo bei reprodukcijos rodikliams. Ivakaftoras pablogino žiurkių patinų ir patelių vaisingumo bei reprodukcijos rodiklius (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ivakaftoras, kuris yra vienas iš veikliųjų Orkambi komponentų, gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems vartojant Orkambi pasireiškė svaigulys, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

3 fazės klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo dusulys (14,0 % plg. 7,8 % vartojant placebo), viduriavimas (11,0 % plg. 8,4 % vartojant placebo) ir pykinimas (10,2 % plg. 7,6 % vartojant placebo).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai, pvz., padidėjęs transaminazių aktyvumas, cholestazinis hepatitas ir kepenų encefalopatija.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, 24 savaitių placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų (1-ojo ir 2-ojo tyrimų) metu pasireiškusios 12 metų ir vyresniems pacientams, taip pat 24 savaitių placebo kontroliuojamo tyrimo (7-ojo tyrimo) metu pasireiškusios nuo 6 iki 11 metų pacientams, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, išvardytos 4 lentelėje pagal organų sistemos klasę ir dažnį. 4 lentelėje taip pat pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant vien ivakaftorą. Nepageidaujamų reakcijų atvejai sugrupuoti remiantis MedDRA dažnio klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### 4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir vien ivakaftoru gydytiems pacientams

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	labai dažnas	Nosiaryklės uždegimas*
	dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, rinitas
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	Hipertenzija
Nervų sistemos sutrikimai	labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys*
	nedažnas	Kepenų encefalopatija†
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	Ausų skausmas*, ausų diskomfortas*, ūžesys ( <i>tinnitus</i> )*, būgnelio membranos hiperemija*, vestibuliarinio aparato sutrikimas*
	nedažnas	Užgultos ausys*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažnas	Užgulta nosis, dusulys, produktyvus kosulys, padidėjęs skreplių kiekis
	dažnas	Sutrikęs kvėpavimas, burnos ir ryklės skausmas, sinusų užburkimas*, rinorėja, ryklės eritema*, bronchų spazmas
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	Pilvo skausmas*, viršutinės pilvo dalies skausmas, viduriavimas, pykinimas
	dažnas	Pilvo pūtimas, vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
	nedažnas	Cholestazinis hepatitas‡
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	Išbėrimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	dažnas	Nereguliarios menstruacijos, dismenorėja, metroragija, krūties auglys*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	nedažnas	Menoragija, amenorėja, polimenorėja, krūties uždegimas*, ginekomastija*, spenelio sutrikimas*, spenelio skausmas*, oligomenorėja
Tyrimai	labai dažnas	Bakterijos skrepliuose*
	dažnas	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	Padidėjęs kraujospūdis

\*Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis, nustatytas pacientams atliekant ivakaftoro monoterapijos klinikinius tyrimus

† 1 iš 738 pacientų

† 2 iš 738 pacientų

12 metų ir vyresnių 1 029 pacientų, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydytų lumakaftoru / ivakaftoru ne ilgiau kaip papildomas 96 savaites ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo papildomo tyrimo (3 tyrimo) metu, saugumo duomenys buvo panašūs į nustatytus 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

##### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu didžiausio  $> 8$ ,  $> 5$  ir  $> 3$  x VNR transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo dažnis lumakaftoru / ivakaftoru bei placebo gydytiems pacientams sudarė atitinkamai 0,8 %, 2,0 % ir 5,2 % bei 0,5 %, 1,9 % ir 5,1 %. Su transaminazėmis susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo atitinkamai 5,1 % ir 4,6 % lumakaftoru / ivakaftoru bei placebo gydytiems pacientams. Septyniems lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams nustatytos sunkios su kepenų sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos su padidėjusiu transaminazių aktyvumu, įskaitant 3 pacientus, kuriems tuo pat metu buvo padidėjęs bendras bilirubino kiekis. Nutraukus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, visiems pacientams kepenų funkcijos tyrimų rodikliai vėl tapo tokie pat kaip pradiniai arba labai pagerėjo (žr. 4.4 skyrių).

Vienam iš 7 pacientų, sirgusių ciroze ir (arba) vartų venos hipertenzija ir gydytų lumakaftoru / ivakaftoru placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų metu, nustatyta pablogėjusi kepenų funkcija su padidėjusiu ALT, AST aktyvumu, bilirubino kiekiu ir kepenų encefalopatija. Šis reiškinys pasireiškė per 5 dienas nuo vartojimo pradžios ir nutraukus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru išnyko (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos CF sergantiems pacientams, kuriems jau yra cirozė su vartų venos hipertenzija, gydytiems lumakaftoru / ivakaftoru, nustatyta kepenų funkcijos dekomensacija, įskaitant kepenų nepakankamumą, kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

##### *Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu su kvėpavimu susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., krūtinės diskomforto, dusulio, bronchų spazmo ir sutrikusio kvėpavimo) dažnis sudarė 26,3 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams, palyginti su 17,0 % placebo gydytiems pacientams. Šių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo daug didesnis pacientams, kurių FEV<sub>1</sub> iki gydymo buvo mažesnis. Maždaug trys ketvirtadaliai reiškinį prasidėjo pirmąją gydymo savaitę, daugumai pacientų šie reiškiniai išnyko nenutraukus vartojimo. Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, nesunkios ir dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant 24 savaičių trukmės atvirąjį 3b fazės klinikinį tyrimą (5 tyrimą), kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 46 pacientai, sergantys pažengusia plaučių liga (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [pradinio įvertinimo metu vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 29,1 (intervalas: 18,3-42,0)], kvėpavimo sistemos nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 65,2 %. 28 pacientų, kuriems buvo pradėtas gydymas visa lumakaftoro / ivakaftoro doze (po 2 tabletes kas 12 valandų), pogrupyje dažnis buvo 71,4 %; 18 pacientų, kuriems buvo pradėtas gydymas sumažinta lumakaftoro / ivakaftoro doze (po 1 tabletę kas 12 valandų ne ilgiau kaip 2 savaites ir po to didinant iki visos dozės), dažnis buvo 55,6 %. Vienam iš pacientų, kuriems buvo



pradėtas gydymas visa lumakaftoro / ivakaftoro doze, nustatyta sunki kvėpavimo sistemos nepageidaujama reakcija, trims pacientams jų dozė po to buvo sumažinta ir trims pacientams gydymas buvo nutrauktas. Pacientams, kuriems buvo pradėtas gydymas puse dozės, nenustatyta sunkių kvėpavimo sistemos nepageidaujamų reakcijų, nereikėjo mažinti dozės arba nutraukti gydymo (žr. 4.4 skyrių).

#### *Menstruacijų sutrikimai*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu bendrų menstruacijų sutrikimų (amenorėjos, dismenorėjos, menoragijos, nereguliarių menstruacijų, metroragijos, oligomenorėjos ir polimenorėjos) dažnis sudarė 9,9 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytoms pacientėms ir 1,7 % placebo gydytoms pacientėms. Šie menstruacijų reiškiniai dažniau pasireiškė hormoninius kontraceptikus vartojusių pacienčių pogrupyje (25,0 %) nei hormoninių kontraceptikų nevartojusių pacienčių pogrupyje (3,5 %) (žr. 4.5 skyrių). Dauguma iš šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo bei nesunkios. Lumakaftoru / ivakaftoru gydytoms pacientėms maždaug du trečdaliai iš šių reakcijų išnyko, trukmės mediana buvo 10 dienų.

#### *Padidėjęs kraujospūdis*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu su padidėjusiu kraujospūdžiu susijusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis) nustatytos 0,9 % (7 iš 738) lumakaftoru / ivakaftoru gydomų pacientų ir nė vienam placebo gydomam pacientui.

Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams (vidutinis pradinis 114 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis kraujospūdis) didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,1 mmHg ir 1,8 mmHg. Placebu gydomiems pacientams (vidutinis pradinis 114 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis kraujospūdis) didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 0,9 mmHg ir 0,9 mmHg.

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinio kraujospūdžio vertė buvo > 140 mmHg arba diastolinio kraujospūdžio vertė buvo > 90 mmHg, dalis sudarė atitinkamai 3,4 % ir 1,5 % lumakaftoru / ivakaftoru gydomoje grupėje, palyginti su 1,6 % ir 0,5 % placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Buvo vertinami 60 pacientų nuo 2 iki 5 metų (8-ojo tyrimo metu), 161 paciento nuo 6 iki 11 metų (6-ojo ir 7-ojo tyrimų metu) ir 194 pacientų nuo 12 iki 17 metų, sergančių CF, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, klinikinių tyrimų metu gydytų lumakaftoru / ivakaftoru, saugumo duomenys. Į 1-ąjį ir 2-ąjį tyrimus buvo įtraukti pacientai nuo 12 iki 17 metų. Saugumo charakteristika šiems pacientams vaikams ir suaugusiems pacientams iš esmės sutampa.

Ilgalaikio saugumo duomenys, gauti atlikus 96 savaitių papildomą tęstinį tyrimą, kuriame dalyvavo 2 metų ir vyresni 57 pacientai, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, iš esmės atitiko duomenis, gautus atlikus 24 savaitių pirminį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki 5 metų (8-ąjį tyrimą), ir saugumo duomenis pacientams nuo 6 iki 11 metų.

Ilgalaikio saugumo duomenys, gauti atlikus 96 savaitių papildomą tęstinį tyrimą, kuriame dalyvavo 6 metų ir vyresni 239 pacientai, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (9 tyrimą), iš esmės atitiko duomenis, gautus atlikus 24 savaitių pirminius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų (6-ąjį ir 7-ąjį tyrimus).

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas pacientams nuo 6 iki 11 metų*

##### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos*

Atliekant 24 savaitių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 58 pacientai nuo 6 iki 11 metų (6-ąjį tyrimą), didžiausio transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo > 8, > 5 ir > 3 x VNR atvejų buvo 5,3 %, 8,8 % ir 19,3 %. Nė vienam pacientui bendras bilirubino kiekis nebuvo > 2 x VNR. Lumakaftoro / ivakaftoro dozės vartojimas po sustabdymo buvo tęsiamas arba sėkmingai pradedamas

iš naujo visiems pacientams, kuriems transaminazių aktyvumas yra padidėjęs, išskyrus 1 pacientą, kurio gydymas buvo visiškai nutrauktas.

Atliekant 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 204 pacientai nuo 6 iki 11 metų (7-ąjį tyrimą), didžiausio transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo  $> 8$ ,  $> 5$  ir  $> 3 \times \text{VNR}$  atvejų buvo 1,0 %, 4,9 % ir 12,6 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir 2,0 %, 3,0 % ir 7,9 % placebo gydytiems pacientams. Nė vienam pacientui bendras bilirubino kiekis nebuvo  $> 2 \times \text{VNR}$ . Dviems lumakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams ir dviems placebo grupės pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo.

#### Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 24 savaičių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą (6-ąjį tyrimą), kuriame dalyvavo 58 pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis pradinis ppFEV<sub>1</sub> buvo 91,4), nepageidujamų kvėpavimo sistemos reakcijų dažnis buvo 6,9 % (4 iš 58).

Atliekant 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą (7-ąjį tyrimą), kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis pradinis ppFEV<sub>1</sub> buvo 89,8), nepageidujamų kvėpavimo sistemos reakcijų dažnis buvo 18,4 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir 12,9 % placebo gydytiems pacientams. Pradėjus gydymą nustatytas ppFEV<sub>1</sub> sumažėjimas, atliekant serijinius spirometrinius vertinimus po dozės vartojimo. Absoliutusias pokytis praėjus 4-6 valandoms po dozės vartojimo, palyginti su iki dozės vartojimo, buvo -7,7 l-ąją dieną ir -1,3 l-ąją dieną lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams. Sumažėjimas po dozės vartojimo praėjo per 16 savaičių.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Specialių priešnuodžių perdozavus lumakaftoro / ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Nepageidujamos reakcijos, pasireiškusios  $\geq 5$  % dažniau supratėrinės dozės vartojimo laikotarpiu nei terapinės dozės vartojimo laikotarpiu, buvo galvos skausmas, generalizuotas išbėrimas ir padidėjęs transaminazių aktyvumas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX30

#### Veikimo mechanizmas

CFTR baltymas yra chlorido kanalas, esantis daugelio organų epitelio ląstelių paviršiuje. *F508del* mutacija veikia CFTR baltymą keliais būdais, visų pirma sukeldama ląstelių apdoravimo ir pernašos defektą, sumažinantį CFTR kiekį ląstelių paviršiuje. Mažas *F508del*-CFTR kiekis, kuris pasiekia ląstelių paviršių, pasižymi maža atviro kanalo tikimybe (defektyvus kanalų vartų mechanizmas). Lumakaftoras yra CFTR korektorius, kuris tiesiogiai veikia *F508del*-CFTR, gerindamas jo viduląstelinį apdorojimą ir pernašą ir taip didindamas funkcinio CFTR kiekį ląstelių paviršiuje.

Ivakaftoras yra CFTR stipriklis, kuris palengvina padidėjusią chlorido pernašą sustiprindamas CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje. Bendras lumakaftoro ir ivakaftoro poveikis yra padidėjęs F508del-CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje, kurie didina chlorido jonų pernašą. Tikslūs mechanizmai, kuriais lumakaftoras gerina F508del-CFTR viduląstelinį apdorojimą ir pernašą ir kuriais ivakaftoras sustiprina F508del-CFTR, nežinomi.

### Farmakodinaminis poveikis

#### *Poveikis chlorido kiekiui prakaitu*

Chlorido kiekio prakaitu pokytis vartojant vien lumakaftorą arba kartu su ivakaftoru buvo vertinamas atliekant dvigubai aklą placebo kontroliuojamą 2 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 18 metų ir vyresni CF sergantys pacientai. Šio tyrimo metu 10 pacientų (homozigotiniai CFTR geno *F508del* mutacijos atžvilgiu), per 28 dienas baigę vartoti 400 mg vieno lumakaftoro kas 12 val., dar 28 dienas papildomai vartojo ir 250 mg ivakaftoro kas 12 val., ir 25 pacientai (homozigotiniai arba heterozigotiniai *F508del* atžvilgiu) baigė vartoti placebo. Gydomo skirtumas tarp vien 400 mg lumakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis chlorido kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 28 dienos, buvo statistiškai reikšmingas esant -8,2 mmol/l (95 % PI: -14, -2). Gydomo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro derinio, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis chlorido kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 56 dienos, buvo statistiškai reikšmingas esant -11 mmol (95 % PI: -18, -4).

Atliekant 7-ąjį tyrimą (žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“), kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydymo skirtumas (MK vidurkis), vertinamas kaip vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis 24 savaitę, palyginti su placebo, buvo -24,9 mmol/l (vardinis  $P < 0,0001$ ). Gydomo skirtumas (mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis), vertinamas kaip vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis 15 dieną ir 4 savaitę, palyginti su placebo, buvo -20,8 mmol/l (95 % PI: -23,4, -18,2; vardinis  $P < 0,0001$ ).

#### *FEV<sub>1</sub> pokyčiai*

Dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame 2 fazės tyrime, kuriame dalyvavo CF sergantys 18 metų ir vyresni pacientai, taip pat buvo vertinami ppFEV<sub>1</sub> pokyčiai reaguojant į gydymą vien lumakaftoru arba kartu su ivakaftoru. Gydomo skirtumas tarp vien 400 mg lumakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis absoliutusias ppFEV<sub>1</sub> pokytis, buvo -4,6 procentinio punkto (95 % PI: -9,6, 0,4) nuo pradinio įvertinimo iki 28 dienos, 4,2 procentinio punkto (95 % PI: -1,3, 9,7) nuo pradinio įvertinimo iki 56 dienos ir 7,7 procentinio punkto (95 % PI: 2,6, 12,8; statistiškai reikšmingas) nuo 28 dienos iki 56 dienos (lumakaftoro monoterapiją papildžius ivakaftoru).

#### *Širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas*

24 savaičių placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų metu didžiausias vidutinio širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 6 kartais per minutę (k./min.) nuo pradinio įvertinimo nustatytas 1-ąją ir 15-ąją dieną, praėjus maždaug 4-6 valandoms nuo vaistinio preparato pavartojimo. Po 15-osios dienos šių tyrimų metu po vaistinio preparato pavartojimo širdies susitraukimų dažnis nebuvo stebimas. Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams nuo 4-osios savaitės vidutinis širdies ritmas prieš vaistinio preparato vartojimą buvo nuo 1 iki 2 k./min. mažesnis už pradinį. Pacientų, kuriems gydymo metu širdies susitraukimų dažnis buvo  $< 50$  k./min., dalis sudarė 11 % lumakaftoru / ivakaftoru gydomoje grupėje, palyginti su 4,9 % placebo grupėje.

#### *Širdies elektrofiziologija*

Atliekant išsamų QT klinikinį tyrimą, kurio metu buvo vertinamas 600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. ir 1 000 mg lumakaftoro kartą per parą / 450 mg ivakaftoro kas 12 val. vartojimas, reikšmingų QTc intervalo arba kraujospūdžio pokyčių nenustatyta.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys 12 metų ir vyresni pacientai, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

Lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas CF sergantiems pacientams, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu, buvo vertinamas atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 108 kliniškai stabilūs CF sergantys pacientai, iš kurių 737 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti lumakaftorą / ivakaftorą ir juos vartojo. Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta vartoti 600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val., 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. arba placebo. Pacientai vartojo tiriamąjį vaistą kartu su riebalų turinčiu maistu 24 savaites greta jiems skirtų vaistų CF gydyti (pvz., bronchodilatatorių, įkvėpiamųjų antibiotikų, dornazės alfa ir hipertoniškos fiziologinio tirpalo). Šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti aklame tęstiniame tyrime.

1-ojo tyrimo metu buvo vertinami 549 CF sergantys pacientai, kurie atrankos metu buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 25,1 metų), kurių procentinis prognozuojamas FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) buvo 40-90 (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 60,7 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 31,1 iki 94,0]). 2-ojo tyrimo metu buvo vertinami 559 pacientai, kurie atrankos metu buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 25,0 metų), kurių ppFEV<sub>1</sub> buvo 40-90 (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 60,5 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 31,3 iki 99,8]). Pacientai, kuriems anksčiau nustatyta kolonizacija tokiais mikroorganizmais kaip *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus* arba kurių 3 ar daugiau kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormaliai pakitę (ALT, AST, AP, GGT  $\geq$  3 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis  $\geq$  2 kartus už VNR), įtraukti nebuvo.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo absoliutusias ppFEV<sub>1</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites. Tarp kitų veiksmingumo kintamųjų buvo santykinis ppFEV<sub>1</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo, absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo, absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno pokytis nuo pradinio įvertinimo,  $\geq$  5 % santykinį ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites pasiekusių pacientų dalis ir plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius (įskaitant atvejus, kai prireikė hospitalizacijos arba gydymo i.v. antibiotikais) per 24 savaites.

Abiejų tyrimų metu gydymas lumakaftoru / ivakaftoru sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimą (5 lentelė). Vidutinis ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimas prasidėjo greitai (15 dieną) ir išliko visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. 1-ojo ir 2-ojo jungtinių tyrimų metu 15-ąją dieną gydymo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo buvo 2,51 procentinio punkto (P < 0,0001). PpFEV<sub>1</sub> pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo amžiaus, ligos sunkumo, lyties ir geografinio regiono. Lumakaftoro / ivakaftoro 3 fazės tyrimuose dalyvavo 81 pacientas, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40 pradinio įvertinimo metu. Gydymo skirtumas šiame pogrupyje buvo panašus į nustatytą pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub>  $\geq$  40. 1-ojo ir 2-ojo jungtinių tyrimų metu 24-ąją savaitę gydymo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo buvo 3,39 procentinio punkto (P = 0,0382) pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40, ir 2,47 procentinio punkto (P < 0,0001) pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub>  $\geq$  40.

### **5 lentelė. 1-ojo ir 2-ojo tyrimų pagrindinės ir svarbiausių antračių baigčių santrauka\***

		1 tyrimas		2 tyrimas		Jungtinis (1 tyrimas ir 2 tyrimas)	
		Placebas (n = 184)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 182)	Placebas (n = 187)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 187)	Placebas (n = 371)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 369)
Absoliutusias ppFEV <sub>1</sub> pokytis per 24 savaites (procentiniais punktais)	Gydymo skirtumas	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	-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)

		1 tyrimas		2 tyrimas		Jungtinis (1 tyrimas ir 2 tyrimas)	
		Placebas (n = 184)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 182)	Placebas (n = 187)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 187)	Placebas (n = 371)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 369)
<b>Santykiniis ppFEV<sub>1</sub> pokytis per 24 savaites (%)</b>	Gydymo skirtumas	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Gydymo skirtumas	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Pokytis grupėje	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites (balais)</b>	Gydymo skirtumas	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Pokytis grupėje	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
<b>≥ 5 % santykinių ppFEV<sub>1</sub> pokyčių per 24 savaites pasiekusių pacientų dalis</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Šansų santykis	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites</b>	Atvejų skaičius (dažnis per 48 savaites)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Santykinė rizika	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\* Kiekvieno tyrimo metu kiekvienoje gydymo veikliuoju vaistiniu preparatu grupėje buvo vykdoma hierarchinė testavimo procedūra, palyginant pagrindines bei antraeilės vertinamąsias baigtis su placebo grupės; kiekviename etape statistškai reikšmingais buvo laikomi  $P \leq 0,0250$  ir visi ankstesni testai, taip pat atitinkantys šį statistinio reikšmingumo lygį.

† Rodo statistinę reikšmę, patvirtintą vykdant hierarchinę testavimo procedūrą.

24-ąją savaitę pacientų, kuriems nepaūmėjo plaučių ligos, dalis buvo reikšmingai didesnė lumakaftoru / ivakaftoru nei placebo gydytoje grupėje. Atliekant jungtinę analizę paūmėjimų santykinė rizika per 24 savaites lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems tiriamiesiems (400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val.; n = 369) buvo 0,61 ( $P < 0,0001$ ), tai reiškia sumažėjimą 39 %, palyginti su placebo. Reiškinių dažnis per metus, anualizuotas iki 48 savaitės pabaigos, buvo 0,70 lumakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams ir 1,14 placebo grupėje. Gydymas lumakaftoru / ivakaftoru reikšmingai sumažino hospitalizacijos reikalaujančių paūmėjimų riziką, palyginti su placebo, 61 % (santykinė rizika = 0,39,  $P < 0,0001$ ; reiškinių dažnis per 48 savaites buvo 0,17 vartojant lumakaftorą / ivakaftorą ir 0,45 vartojant placebo), taip pat sumažino gydymo intraveniniais antibiotikais reikalaujančių paūmėjimų skaičių 56 % (santykinė rizika = 0,44,  $P < 0,0001$ ; reiškinių dažnis per 48 savaites buvo 0,25 vartojant lumakaftorą / ivakaftorą ir 0,58 vartojant placebo). Šie rezultatai nebuvo laikomi statistškai reikšmingais atskirų tyrimų testavimo hierarchijos struktūroje.

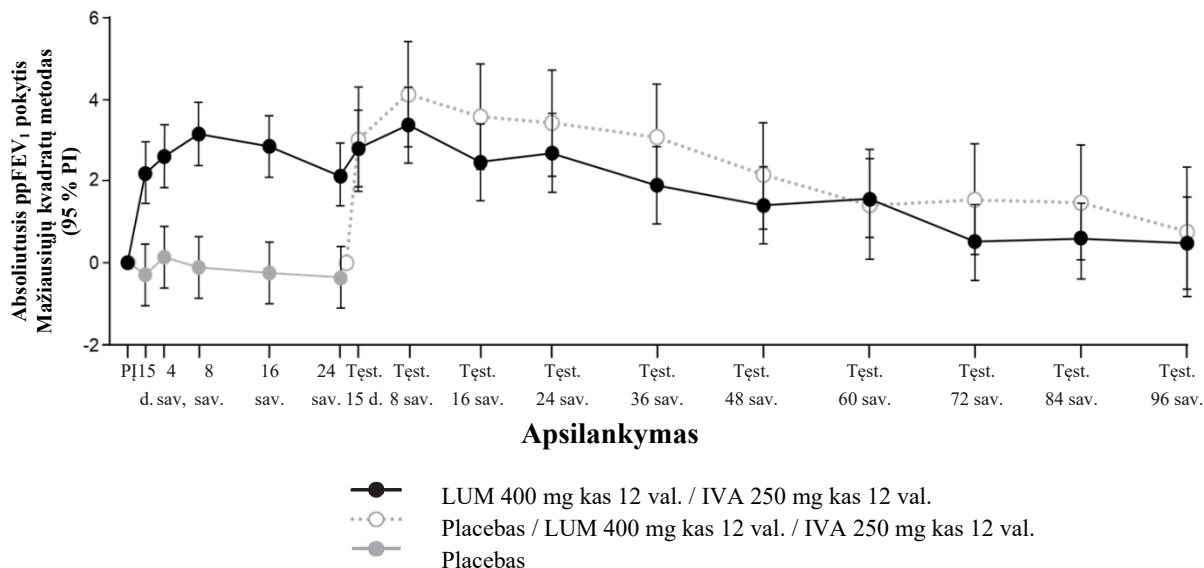
#### *Ilgalaikis papildomas saugumo ir veiksmingumo tyrimas*

3-asis tyrimas buvo 3 fazės lygiagrečių grupių, daugiacentris, papildomas tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, įtraukiant 1-ojo ir 2-ojo tyrimų pacientus. Šis tęstinis tyrimas buvo skirtas ilgalaikio gydymo lumakaftoru / ivakaftoru saugumui ir veiksmingumui įvertinti. 1 029 iš 1 108 pacientų (93 %), kuriems 1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu buvo taikomas bet koks gydymas, 3-iojo tyrimo metu buvo paskirtas ir taikomas gydymas veikliuoju vaistiniu preparatu (600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. arba 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.) ne ilgiau kaip papildomas 96 savaites (t. y., iš viso ne ilgiau kaip 120 savaičių). Pagrindinė šio tęstinio tyrimo veiksmingumo analizė apėmė duomenis iki 3-iojo tyrimo 72 savaitės, jautrumo analizė apėmė duomenis iki 3-iojo tyrimo 96 savaitės.

1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams nustatytas poveikis, kuris išliko, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, po papildomų 96 savaičių visu 3-iojo tyrimo

laikotarpiu. Pacientams, kuriems gydymas placebo buvo pakeistas gydymu veikliuoju vaistiniu preparatu, nustatyti panašūs pokyčiai kaip ir 1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams (žr. 5 lentelę). 3-iojo tyrimo rezultatai pateikiami 1 pav. ir 6 lentelėje.

### 1 pav. Procentinio prognozuojamo FEV<sub>1</sub> absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo kiekvieno apsilankymo metu<sup>†</sup>



<sup>†</sup> 1-ojo, 2-ojo ir 3-iojo tyrimų duomenys.

### 6 lentelė. Ilgalais lumakaftoro / ivakaftoro poveikis 3-iojo tyrimo metu\*

Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis	Placebo pakeitimas 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 176)**		400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 369)†			
	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų metodas (MK) (95 % PI)	P vertė	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų metodas (MK) (95 % PI)	P vertė
Pradinis ppFEV <sub>1</sub> <sup>†</sup>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Absoliutusias pokytis nuo pradinio ppFEV<sub>1</sub> (procentiniais punktais)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254	(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)		0,2806
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495	(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)		0,4231
<b>Santykinis pokytis nuo pradinio ppFEV<sub>1</sub> (%)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332	(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)		0,1074
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415	(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)		0,2372

	Placebo pakeitimas 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 176)**		400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 369)†			
	Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	P vertė	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	P vertė
Pradinis KMI (kg/m <sup>2</sup> )‡			20,9 (2,8)			
<b>Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001	(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001	
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001	(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001	
Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124	(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001	
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665	(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018	
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų (reiškinių) skaičius ** † ***</b>						
Reiškinių skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,69 (0,56, 0,85)		0,65 (0,56, 0,75)		
Reiškinių, reikalaujančių hospitalizacijos, skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,30 (0,22, 0,40)		0,24 (0,19, 0,29)		
Reiškinių, reikalaujančių gydymo intraveniniais antibiotikais, skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,37 (0,29, 0,49)		0,32 (0,26, 0,38)		

\*Iš viso 82 % (421 iš 516 kriterijus atitinkančių pacientų) dalyvavo šio tyrimo 72 savaites; 42 % dalyvavo 96 savaites. Dauguma pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime ne dėl saugumo, o dėl kitų priežasčių.

\*\* Pacientams, kurie po 1-ojo ir 2-ojo tyrimų dalyvavo toliau (placebo pakeitimo lumakaftoru / ivakaftoru grupė), bendroji ekspozicija buvo ne ilgiau kaip 96 savaitės. 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. doze gydomos grupės duomenys buvo panašūs į rekomenduojamą dozavimą.

\*\*\* Reiškinių dažnis per paciento metus buvo analizuotas iki 48 savaitės pabaigos.

† Pacientams, kurie po 1-ojo ir 2-ojo tyrimų dalyvavo toliau (placebo pakeitimo lumakaftoru / ivakaftoru grupė), bendroji ekspozicija buvo ne ilgiau kaip 120 savaičių. 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. doze gydomos grupės duomenys buvo panašūs į rekomenduojamą dozavimą.

‡ Pradinio įvertinimo duomenys placebo pakeitimo 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. grupėje buvo 3-ojo tyrimo pradinio įvertinimo duomenys. Pradiniai duomenys 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. grupėje buvo 1-ojo ir 2-ojo pradinio įvertinimo duomenys.

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra heterozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

4-asis tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas 2 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 125 CF sergantys 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta 40-90 (imtinai) ppFEV<sub>1</sub> ir kuriems buvo F508del mutacija viename alelyje ir antrame alelyje su mutacija,

kuri, kaip numatoma, sąlygos nepakankamą CFTR gamybą arba CFTR, kuris nereaguoja į ivakaftorą *in vitro*.

Pacientams buvo skirta vartoti lumakaftorą / ivakaftorą (n = 62) arba placebą (n = 63) greta jiems skiriamų vaistų CF gydyti. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo plaučių funkcijos pagerėjimas, nustatytas pagal vidutinį absoliutų ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo 56 dieną. Gydytas lumakaftoru / ivakaftoru nesukėlė reikšmingo ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimo, palyginti su placebo, CF sergantiems pacientams, kurie yra heterozigotiniai CFTR geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (gydymo skirtumas 0,60 [P = 0,5978]), ir jokio reikšmingo KMI arba svorio pagerėjimo (žr. 4.4 skyrių).

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai nuo 6 iki 11 metų, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

7-asis tyrimas buvo 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas 3 fazės kliniškas tyrimas, kuriame dalyvavo 204 CF sergantys pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis amžius 8,8 metų). 7-ojo tyrimo metu buvo vertinami tiriamieji, kurių plaučių klirenso indeksas (angl. *lung clearance index*, LCI<sub>2.5</sub>) buvo ≥ 7,5 pirmojo atrankos apsilankymo metu (vidutinis LCI<sub>2.5</sub> 10,28 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 6,55 iki 16,38]) ir ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 atrankos metu (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 89,8 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 48,6 iki 119,6]). Pacientams buvo skirta vartoti 200 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 103) arba placebo (n = 101) kartu su jiems skiriamais vaistiniais preparatais CF gydyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių 2 ar daugiau kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormaliai pakitę (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 kartus už VNR) arba ALT ar AST > 5 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis > 2 kartus už VNR.

Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo absoliutusias LCI<sub>2.5</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites. Tarp svarbiausių antraeilių vertinamųjų baigčių buvo absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 15 dienos ir 4 savaitės bei 24 savaitės (žr.

„Farmakodinaminis poveikis“), absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės. Šie rezultatai pateikiami toliau 7 lentelėje.

**7 lentelė. 7-ojo tyrimo pagrindinės ir svarbiausių antraeilių baigčių santrauka**

		<b>Placebas (n = 101)</b>	<b>LUM 200 mg / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 103)</b>
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>			
<b>Absoliutusias plaučių klirenso indekso (LCI<sub>2.5</sub>) pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites</b>	Gydymo skirtumas	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Svarbiausios antraeilės vertinamosios baigtys*</b>			
<b>Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Gydymo skirtumas	–	0,11 (P = 0,2522)
	Pokytis grupėje	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites (balais)</b>	Gydymo skirtumas	–	2,5 (P = 0,0628)
	Pokytis grupėje	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Į tyrimą buvo įtrauktos svarbiausios antraeilės ir kitos antraeilės vertinamosios baigtys.

Procentinis prognozuojamas FEV<sub>1</sub> taip pat buvo vertinamas kaip kliniškai reikšminga kita antraeilė vertinamoji baigtis. Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams gydymo skirtumas pagal absoliutų ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės buvo 2,4 (P = 0,0182).



6 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, dalyvavę 6-ajame ir 7-ajame tyrimuose, buvo įtraukti į 3 fazės, daugiacentrį, papildomą tęstinį tyrimą (9-ąjį tyrimą). Šis tęstinis tyrimas buvo skirtas ilgalaikio gydymo lumakaftoru / ivakaftoru saugumui ir veiksmingumui įvertinti. Iš 262 pacientų, kuriems buvo skiriamas kuris nors gydymas 6-ojo tyrimo ir 7-ojo tyrimo metu, 239 (91 %) buvo skiriamas gydymas aktyviu vaistiniu preparatu (nuo 6 iki < 12 metų pacientams buvo skiriama 200 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.; ≥ 12 metų pacientams buvo skiriama 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.) tęstinio tyrimo metu iki 96 papildomų savaitių (t. y., iš viso iki 120 savaitių) (žr. 4.8 skyrių). Antraeilių veiksmingumo rezultatų ir plaučių ligų paūmėjimo reiškinų skaičius, apskaičiuotas pacientų metams, pateikiamas 8 lentelėje.

**8 lentelė. Ilgalaikis lumakaftoro / ivakaftoro poveikis 9 tyrimo metu**

	Placebo pakeitimas lumakaftoru / ivakaftoru (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftoras / ivakaftoras – lumakaftoras / ivakaftoras (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Vidurkis (SN) n = 101	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	Vidurkis (SN) n = 128	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)
<b>Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis</b>				
<b>Pradinis LCI<sub>2.5</sub>†**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Absoliutusias LCI<sub>2.5</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo</b>				
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)	
	n = 101		n = 161	
<b>Pradinis KMI (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)	
	n = 78		n = 135	
<b>Pradinis CFQ-R‡ kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>				
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)	
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų (reiškinų) skaičius (tyrimai 7 FAS ir ROS)†</b>				
Reiškinų skaičius per paciento metus (95 % PI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)	

\*Tiriamieji, kurie buvo gydomi placebo 7-ajame tyrime (n = 96) ir buvo perkelti į gydymo aktyviu LUM/IVA grupę tęstiniame tyrime (P-L/I). Tiriamieji, kurie buvo gydomi LUM/IVA pirminiame tyrime [6-ajame tyrime (n = 49) arba 7-ajame tyrime (n = 94)] ir toliau buvo gydomi aktyviu LUM/IVA tęstiniame tyrime (L/I-L/I).

‡Abiejų grupių (P-L/I ir L/I-L/I) pradinis įvertinimas buvo 6-ojo ir 7-ojo (pirminio tyrimo) pradinis įvertinimas, „n“ reiškia analizę, nustatytą pirminiame tyrime.

\*\*LCI papildomame tyrime dalyvavo 117 tiriamųjų L/I-L/I grupėje ir 96 tiriamieji P-L/I grupėje.

†FAS (angl. = *full analysis set*) = visos analizės populiacija (n = 103) apima tiriamuosius, kuriems buvo skiriamas L/I 7-ajame tyrime ir 9-ajame tyrime, vertinant visą suminį tyrimo laikotarpį skiriant L/I; ROS (angl. *rollover set*) = papildoma populiacija (n = 96) apima tiriamuosius, kuriems buvo skiriamas placebo 7-ajame tyrime ir L/I 9-ajame tyrime, vertinant esamą tyrimo laikotarpį 9-ajame tyrime.

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Orkambi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Sveikiems suaugusiems savanoriams lumakaftoro ekspozicija (AUC) yra maždaug 2 kartus didesnė nei CF sergantiems pacientams. Ivakaftoro ekspozicija sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši. Sveikiems tiriamiesiems vartojus vaistinio preparato du kartus per parą, pusiausvyrinė lumakaftoro ir ivakaftoro apykaita plazmoje paprastai nusistovėjo po maždaug 7 gydymo dienų, lumakaftoro kumuliacijos koeficientas buvo maždaug 1,9. Pusiausvyrinė ivakaftoro ekspozicija yra mažesnė nei 1-ąją dieną dėl lumakaftoro indukcinio poveikio CYP3A (žr. 4.5 skyrių).

Po valgio išgėrus 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val., esant pusiausvyrinei apykaitai lumakaftoro vidutinė ( $\pm$ SN)  $AUC_{0-12 \text{ val.}}$  ir  $C_{\text{max}}$  buvo atitinkamai 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$  ir 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , o ivakaftoro – atitinkamai 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$  ir 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po valgio išgėrus vien 150 mg ivakaftoro kas 12 val., esant pusiausvyrinei apykaitai vidutinė ( $\pm$ SN)  $AUC_{0-12 \text{ val.}}$  ir  $C_{\text{max}}$  buvo atitinkamai 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$  ir 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Absorbcija

Išgėrus kelias lumakaftoro dozes, lumakaftoro ekspozicija bendrai didėjo proporcingai dozei nuo 50 mg iki 1 000 mg kas 24 valandas. Išgėrus lumakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ekspozicija padidėjo maždaug 2,0 kartus, palyginti su ekspozicija nevalgius. Pavalgius lumakaftoro mediana (intervalas)  $t_{\text{max}}$  yra maždaug 4,0 val. (2,0; 9,0).

Išgėrus kelias ivakaftoro kartu su lumakaftoru dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo proporcingai dozei nuo 150 mg kas 12 valandų iki 250 mg kas 12 valandų. Sveikiems savanoriams ivakaftoro, vartojamo kartu su lumakaftoru, ekspozicija padidėjo maždaug 3 kartus, kai buvo vartojama su maistu, kuriame yra riebalų. Todėl lumakaftorą / ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavalgius ivakaftoro mediana (intervalas)  $t_{\text{max}}$  yra maždaug 4,0 val. (2,0; 6,0).

## Pasiskirstymas

Maždaug 99 % lumakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu. CF sergantiems pacientams po valgio išgėrus 400 mg kas 12 valandų, tariamasis pasiskirstymo centrinėje ir periferinėje dalyse tūris [variacijos koeficientas procentais (VK)] buvo atitinkamai 23,5 l (48,7 %) ir 33,3 l (30,5 %).

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su alfa 1 rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Išgėrus 250 mg ivakaftoro kas 12 valandų kartu su lumakaftoru, tipinis tariamasis pasiskirstymo centrinėje ir periferinėje dalyse tūris (VK) buvo atitinkamai 95,0 l (53,9 %) ir 201 l (26,6 %).

*In vitro* tyrimai rodo, kad lumakaftoras yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (KVAB) substratas.

## Biotransformacija

Lumakaftoras žmogaus organizme nėra plačiai metabolizuojamas, didžioji dalis lumakaftoro pašalinama su išmatomis. *In vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad lumakaftoras daugiausiai metabolizuojamas vykstant oksidacijai ir gliukuronizavimui.

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas

farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau kaip vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

### Eliminacija

Didžioji dalis išgerto lumakaftoro (51 %) pašalinama nepakitusiu pavidalu su išmatomis. Nežymus lumakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 26 valandos. Tipinis tariamasis lumakaftoro klirensas CL/F (KV) CF sergantiems pacientams buvo 2,38 l/val. (29,4 %).

Išgėrus vien ivakaftorą, didžioji dalis ivakaftoro (87,8 %) pašalinama su išmatomis po biotransformacijos. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas. Sveikiems tiriamiesiems ivakaftoro pusinės eliminacijos laikas, vartojant kartu su lumakaftoru, yra maždaug 9 valandos. CF sergantiems pacientams tipinis ivakaftoro CL/F (KV), vartojant kartu su lumakaftoru, buvo 25,1 l/val. (40,5 %).

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), vartojus kelias lumakaftoro / ivakaftoro dozes 10 dienų, ekspozicija buvo didesnė ( $AUC_{0-12 \text{ val.}}$  maždaug 50 % ir  $C_{\text{max}}$  maždaug 30 %) nei panašių demografinių duomenų sveikiems tiriamiesiems. Lengvo kepenų sutrikimo (A klasė pagal *Child-Pugh*, 5–6 balai) poveikis lumakaftoro farmakokinetikai, vartojant kartu su ivakaftoru, neištirtas, tačiau numatoma, kad ekspozicija padidės mažiau nei 50 %.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų), tyrimų neatlikta, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Lumakaftoro / ivakaftoro farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių farmakokinetikos tyrimas vartojant vien lumakaftorą parodė minimalią lumakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 8,6 % viso radioaktyvumo, 0,18 % pašalinta kaip nepakitęs pirminis junginys). Žmonių farmakokinetikos tyrimas vartojant vien ivakaftorą parodė minimalią ivakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Populiacijos farmakokinetikos analizė, kuria klirensas buvo lyginamas su kreatinino klirensu, tendencijos tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, neparodė (žr. 4.2 skyrių).

#### *Senyvi pacientai*

Lumakaftoro / ivakaftoro saugumas ir veiksmingumas 65 metų ar vyresniems pacientams neištirti.

#### *Lytis*

Lyties įtaka lumakaftoro farmakokinetikai buvo vertinama atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę naudojant lumakaftoro, vartojamo kartu su ivakaftoru, klinikinių tyrimų duomenis. Rezultatai kliniškai reikšmingo lumakaftoro ar ivakaftoro farmakokinetikos parametrų skirtumo tarp vyrų ir moterų nerodo. Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Remiantis 9 lentelėje pateikiamomis populiacijos (FK) analizėmis, ekspozicija suaugusiųjų ir vaikų populiacijoje yra panaši.

### 9 lentelė. Vidutinė (SN) lumakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę

Amžiaus grupė	Dozė	Vidutinė lumakaftoro (SN) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)	Vidutinė ivakaftoro (SN) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*h)
Pacientai nuo 6 iki 11 metų	200 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacientai nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų	400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

#### Lumakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Specifinių tyrimų, skirtų galimam fototoksiniam lumakaftoro poveikiui įvertinti, neatlikta, tačiau turimų ikiklinikinių ir klinikinių duomenų įvertinimas galimo fototoksinio poveikio nerodo.

#### Ivakaftoras

Kartotinių dozių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ivakaftoro, vartojamo kaip Orkambi, ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai (atitinkamai > 25, > 45 ir > 35 kartus pelėms, žiurkėms ir šunims) viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Įprastų genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### *Farmakologinis saugumas*

Ivakaftoras sukėlė nuo koncentracijos priklausomą slopinamąjį poveikį hERG (su *ether-à-go-go* susijusio žmogaus geno) galinės dalies srovėms, IC<sub>15</sub> buvo 5,5 µM, palyginti su ivakaftoro C<sub>max</sub> (1,5 µM) vartojant lumakaftorą / ivakaftorą gydomosiomis dozėmis. Tačiau šunų telemetrinio tyrimo metu duodant vienkartinės iki 60 mg/kg dozes arba įvertinus EKG iki 1 metų trukmės kartotinių dozių tyrimų metu šunims duodant 60 mg/kg paros dozes, ivakaftoro sukeliama QT pailgėjimo nenustatyta (C<sub>max</sub> po 365 dienų = nuo 36,2 iki 47,6 µM). Ivakaftoras sukėlė su doze susijusį, tačiau laikiną kraujospūdžio parametru šunims padidėjimą šunims sugirdant iki 60 mg/kg vienkartinės dozes (žr. 5.1 skyrių).

#### *Nėštumas ir vaisingumas*

Vaisiaus vystymosi organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms ir triušiams ivakaftoras, sugirdomas dozėmis, atitinkamai maždaug 7 kartus (ivakaftoro ir metabolitų ekspozicija) ir 46 kartus viršijančiomis ivakaftoro ekspozicija žmogui vartojant gydomąją lumakaftoro / ivakaftoro dozę, teratogeninio poveikio nesukėlė. Duodant vaikingoms žiurkių patelėms toksiškas dozes, ivakaftoras sąlygojo vaisiaus kūno svorio sumažėjimą; kaklo šonkaulių, neišsivysčiusių šonkaulių, banguotų šonkaulių ir krūtinkaulio defektų, įskaitant suaugimą, dažnio padidėjimą. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

Duodant 200 mg/kg ivakaftoro per parą (kai ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 11 ir 7 kartus didesnė nei vartojant Orkambi komponento ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC, ekstrapoliuotomis remiantis 90-osios dienos ekspozicija, vartojant 150 mg/kg per parą šių gyvūnų rūšių 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, ir gestacijos 17-osios dienos ekspozicija žvalgomojo embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu), pablogėjo žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reprodukcijos rodikliai, kai patelėms dozė buvo skiriama prieš vaikingumo laikotarpį ir jo pradžioje. Duodant ≤ 100 mg/kg per parą (kai ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 8 ir 5 kartus didesnė nei vartojat Orkambi komponento ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC, ekstrapoliuotomis remiantis 90-osios dienos ekspozicija, vartojant 100 mg/kg per

parą šių gyvūnų rūšių 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, ir gestacijos 17-osios dienos ekspozicija embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu), poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reprodukcijos rodikliams nenustatyta. Nustatytas ivakaftoro prasiskverbimas pro vaikingų žiurkių ir triušių placentą.

#### *Vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymasis*

100 mg/kg paros dozėmis (sudarančiomis ekspozicija, maždaug 4 kartus viršijančią ekspozicija, kuri susidaro vartojant didžiausią rekomenduojamą Orkambi komponento ivakaftoro dozę žmogui, remiantis sumine ivakaftoro ir jo metabolitų AUC) nuo vaikingumo iki atsivedimo ir nujunkymo sugirdomas ivakaftoras vaikingų žiurkių jaunikliams vystymosi defektų nesukėlė. Didesnės nei 100 mg/kg per parą dozės sąlygojo išgyvenamumo bei laktacijos rodiklius, kurie sudarė atitinkamai 92 % ir 98 % kontrolinių verčių, taip pat jauniklių kūno svorio sumažėjimą.

#### *Gyvūnų jaunikliai*

Žiurkių jaunikliams duodant ivakaftoro dozes, 0,32 karto viršijančias maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sisteminė ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant kartu su lumakaftoru kaip Orkambi, nustatyta kataraktų. Kataraktų neaptikta nei žiurkių vaisiuje, patelės gydžius vaisiaus vystymosi organogenezės laikotarpiu, nei žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą šiek tiek vaistinio preparato pateko per patelės pieną iki nujunkymo, nei atliekant ivakaftoro kartotinių dozių toksiškumo tyrimus. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

#### Lumakaftoras ir ivakaftoras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, kurių metu buvo kartu vartojami lumakaftoras ir ivakaftoras, duomenys specifinio pavojaus, susijusio su galimu adityviu ir (arba) sinergistiniu toksiniu poveikiu žmogui, nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozės acetatas sukcinatas  
Povidonas (K30)  
Natrio laurilsulfatas  
Magnio stearatas

#### Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis (3350)  
Talkas  
Karminas (E120)  
Briliantinis mėlynasis FCF su aliuminiu (E133)  
Indigokarminas su aliuminiu (E132)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis  
Amoniako koncentruotas tirpalas

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

3 metai

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

4 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Lizdinė plokštelė, kurią sudaro polichlorotrifluoroetilenas (PCTFE) / polivinilchloridas (PVC) su popieriumi dengtu aliuminio folijos dangteliu.

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotė, kurioje yra 112 (4 pakuotės po 28) plėvele dengtų tablečių.

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 112 (4 pakuotės po 28) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.  
Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orkambi 100 mg/125 mg granulės pakėtyje  
Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtyje

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Orkambi 100 mg/125 mg granulės pakėtyje

Kiekviename pakėtyje yra 100 mg lumakaftoro (*lumacaftorum*) ir 125 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtyje

Kiekviename pakėtyje yra 150 mg lumakaftoro (*lumacaftorum*) ir 188 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Granulės

Baltos arba balkšvos granulės.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Orkambi granulės skirtos cistinei fibrozei (CF) gydyti 2 metų ir vyresniems pacientams, kurie yra homozigotiniai cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Orkambi turi skirti tik gydytojai, turintys CF gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliai ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti *F508del* mutacijos buvimą abiejuose *CFTR* geno aleliuose.

#### Dozavimas

#### 1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos 2 metų ir vyresniems pacientams

Amžius	Orkambi dozė	Bendra paros dozė
Nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys mažiau kaip 14 kg	Po vieną pakėtelį 100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro kas 12 val.	200 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro
Nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys 14 kg arba daugiau	Po vieną pakėtelį 150 mg lumakaftoro / 188 mg ivakaftoro kas 12 val.	300 mg lumakaftoro / 376 mg ivakaftoro
6 metų ir vyresni	Daugiau informacijos pateikiama Orkambi tablečių PCS	



Pacientai gali pradėti gydymą bet kurią savaitės dieną.

Šį vaistinių preparatų reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų, reikia valgyti prieš pat vartojant šį vaistinių preparatų arba iš karto po to (žr. 5.2 skyrių).

#### *Praleista dozė*

Jeigu praėjo mažiau kaip 6 valandos nuo praleistos dozės, pagal grafiką vartojamą dozę reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Jeigu praėjo daugiau kaip 6 valandos, pacientui reikia nurodyti palaukti iki kitos pagal grafiką vartojamos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### *Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais*

Pacientams, šiuo metu vartojantiems Orkambi, pradėjus vartoti CYP3A inhibitorius, dozės koreguoti nereikia. Tačiau stiprių CYP3A inhibitorių vartojantiems pacientams pradėjus gydymą, pirmąją gydymo savaitę sumažinkite dozę iki vieno paketėlio (100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro nuo 2 iki 5 metų ir sveriantiems mažiau kaip 14 kg pacientams ir 150 mg lumakaftoro / 188 mg ivakaftoro nuo 2 iki 5 metų ir sveriantiems 14 kg arba daugiau pacientams) kas antrą parą, kad būtų pasiektas indukcinis lumakaftoro poveikis esant pusiausvyrinei apykaitai. Po šio laikotarpio reikia toliau vartoti rekomenduojamą paros dozę.

Jei gydymas nutraukiamas ilgiau kaip savaitę ir po to tęsiamas vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, pirmąją gydymo atnaujinimo savaitę sumažinkite dozę reikia sumažinti iki vieno paketėlio (100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro nuo 2 iki 5 metų ir sveriantiems mažiau kaip 14 kg pacientams ir 150 mg lumakaftoro / 188 mg ivakaftoro nuo 2 iki 5 metų ir sveriantiems 14 kg arba daugiau pacientams) kas antrą parą. Po šio laikotarpio reikia toliau vartoti rekomenduojamą paros dozę (žr. 4.5 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos

##### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama sumažinti dozę.

Šio vaistinio preparato vartojimo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), patirties nėra, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas. Todėl, įvertinus gydymo riziką ir naudą, pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, Orkambi reikia vartoti atsargiai, skiriant sumažintą dozę (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Dozės koregavimas pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, pateikiamas 2 lentelėje.

## 2 lentelė. Dozės koregavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas

Kepenų sutrikimas	Dozės koregavimas	Bendra paros dozė
Lengvas kepenų sutrikimas (A klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	Dozės koreguoti nereikia	<u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir &lt; 14 kg</u> 200 mg lumakaftoro + 250 mg ivakaftoro  <u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir ≥ 14 kg</u> 300 mg lumakaftoro + 376 mg ivakaftoro
Vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	Po 1 paketėlį kas rytą ir po 1 paketėlį kas antrą vakarą.	<u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir &lt; 14 kg</u> 1-oji diena: 200 mg lumakaftoro + 250 mg ivakaftoro 2-oji diena: 100 mg lumakaftoro + 125 mg ivakaftoro  <u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir ≥ 14 kg</u> 1-oji diena: 300 mg lumakaftoro + 376 mg ivakaftoro 2-oji diena: 150 mg lumakaftoro + 188 mg ivakaftoro
Sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i> )	Po 1 paketėlį kas parą arba rečiau	<u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir &lt; 14 kg</u> 100 mg lumakaftoro + 125 mg ivakaftoro  <u>Pacientams nuo 2 iki 5 metų ir ≥ 14 kg</u> 150 mg lumakaftoro + 188 mg ivakaftoro

### *Vaikų populiacija*

Orkambi saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams dar neiširti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

### Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną.

Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Visą kiekvieno granuliu paketėlio turinį reikia sumaišyti su vienu šaukšteliu (5 ml) pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio ir mišinį suvartoti visą. Minkšto maisto pavyzdžiai gali būti vaisių tyrės, jogurtas su prieskoniais ir pienas arba sultys. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Nustatyta, kad sumaišius vaistinis preparatas išlieka stabilus vieną valandą, todėl per šį laikotarpį jį reikia praryti.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

CF sergantys pacientai, kurie yra heterozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu

Lumakaftoras / ivakaftoras nėra veiksmingas CF sergantiems pacientams, kuriems viename alelyje nustatyta *F508del* mutacija ir antrame alelyje yra mutacija, kuri, kaip numatoma, gali sąlygoti nepakankamą CFTR gamybą arba kuri nereaguoja į ivakaftorą *in vitro* (žr. 5.1 skyrių).

### CF sergantys pacientai, kuriems nustatyta CFTR geno vartų mechanizmo (III klasės) mutacija

Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems viename alelyje nustatyta CFTR geno vartų mechanizmo (III klasės) mutacija su *F508del* mutacija arba be jos kitame alelyje, neištirtas. Kadangi vartojant kartu su lumakaftoru, labai reikšmingai sumažėja ivakaftoro ekspozicija, šiems pacientams lumakaftoro / ivakaftoro vartoti negalima.

### Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos (pvz., krūtinės diskomfortas, dusulys, bronchų spazmas ir sutrikęs kvėpavimas) dažniau pasireiškė pradėdant gydymą lumakaftoru / ivakaftoru. Sunkūs kvėpavimo sistemos reiškiniai dažniau nustatyti pacientams, kurių procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris 1-ąją sekundę (ppFEV<sub>1</sub>) < 40, dėl jų gali reikėti nutraukti vaistinio preparato vartojimą. Klinikinės patirties pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40, nepakanka ir pradėdant gydymą rekomenduojama šiuos pacientus papildomai stebėti (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, kai kuriems pacientams taip pat nustatytas laikinas FEV<sub>1</sub> sumažėjimas. Pacientų, kuriems paūmėjo plaučių ligos, gydymo lumakaftoru / ivakaftoru patirties nėra, ir pradėti gydymą pacientams, kuriems yra paūmėjusi plaučių liga, nerekomenduotina.

### Poveikis kraujospūdžiui

Kai kuriems lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams nustatytas padidėjęs kraujospūdis. Gydymo metu reikia periodiškai tikrinti visų pacientų kraujospūdį (žr. 4.8 skyrių).

### Pacientai, sergantys pažengusia kepenų liga

CF sergantiems pacientams gali būti kepenų funkcijos pakitimų, įskaitant pažengusią kepenų ligą. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, nustatytas kepenų funkcijos pablogėjimas. CF sergantiems pacientams, kuriems jau yra cirozė su vartų venos hipertenzija, gydomiems lumakaftoru / ivakaftoru, nustatyta kepenų funkcijos dekomensacija, įskaitant kepenų nepakankamumą, kuris gali baigtis mirtimi. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, lumakaftorą / ivakaftorą reikia skirti atsargiai ir tik, jeigu tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei lumakaftoras / ivakaftoras skiriamas šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti ir reikia sumažinti dozę (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos

CF sergantiems pacientams, gydomiems lumakaftoru / ivakaftoru, dažnai nustatytas padidėjęs transaminazių aktyvumas. Kai kuriais atvejais šis padidėjimas buvo susijęs su tuo pat metu padidėjusiu bendru bilirubino kiekiu serume. Padidėjęs transaminazių aktyvumas dažniau nustatytas pacientams vaikams nei suaugusiesiems. Skirtingo amžiaus vaikų kohortose pacientams nuo 2 iki 5 metų amžiaus padidėjęs transaminazių aktyvumas nustatytas dažniau nei pacientams nuo 6 iki 11 metų (žr. 4.8 skyrių).

Kadangi ryšio su kepenų pažeidimu negalima atmesti, prieš pradėdant gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, rekomenduojama pirmaisiais gydymo metais kas 3 mėnesius ir po to kasmet atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino). Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo padidėjęs ALT, AST ar bilirubino kiekis, stebėjimą.

Reikšmingai padidėjus ALT ar AST kiekiui, kartu padidėjus arba nepadidėjus bilirubino kiekiui (ALT ar AST > 5 x viršutinė normos riba [VNR] arba ALT ar AST > 3 x VNR ir bilirubino kiekis > 2 x VNR ir (arba) klinikinė gelta), reikia nutraukti lumakaftoro / ivakaftoro vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Reikia atidžiai iširti galimas priežastis ir atidžiai stebėti, ar liga pacientams neprogresuoja. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas, reikia apsvarstyti tolesnio gydymo naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

## Sąveika su vaistiniais preparatais

### *CYP3A substratai*

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius. Vartoti kartu su jautriais CYP3A substratais arba mažo terapinio indekso CYP3A substratais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, injekcinius, transderminius ir implantuojamuosius, nereikia laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant kartu su Orkambi (žr. 4.5 skyrių).

### *Stiprūs CYP3A induktoriai*

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (pvz., rifampicinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais) nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

## Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, lumakaftorą / ivakaftorą rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Kataraktos

Lumakaftoru / ivakaftoru ir vien ivakaftoru gydytiems pacientams vaikams nustatyta neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejų. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir ekspozicija radiacija), negalima atmesti galimos su ivakaftoru susijusios rizikos (žr. 5.3 skyrių). Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas lumakaftoru / ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinį ir paskesnius oftalmologinius patikrinimus.

## Pacientai po organų transplantacijos

Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neištirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su imunosupresantais pateikiama 4.5 skyriuje.

## Natrio kiekis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Remiantis ekspozicija ir skiriamomis dozėmis, manoma, kad bet kurio stiprumo ir bet kurios farmacinės formos sąveikos charakteristika yra tokia pati.

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius, o atskirai vartojamas ivakaftoras yra silpnas CYP3A inhibitorius. Kiti kartu vartojami vaistiniai preparatai gali veikti lumakaftorą / ivakaftorą, taip pat lumakaftoras / ivakaftoras gali veikti kitus vaistinius preparatus.

## Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis lumakaftorui / ivakaftorui

### *CYP3A inhibitoriai*

Vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi itrakonazolu, lumakaftoro ekspozicija nepakito, tačiau ivakaftoro ekspozicija padidėjo 4,3 karto. Dėl indukcinio lumakaftoro poveikio CYP3A esant pusiausvyrinei apykaitai, grynoji ivakaftoro ekspozicija vartojant kartu su CYP3A inhibitoriumi neturėtų viršyti tos, kuri pasiekama be lumakaftoro vartojant 150 mg dozę kas 12 valandų, t. y., įteisintą ivakaftoro monoterapijos dozę.

Pacientams, jau vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti CYP3A inhibitorius, dozės koreguoti nereikia. Tačiau stiprius CYP3A inhibitorius vartojantiems pacientams pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba silpnais CYP3A inhibitoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

#### *CYP3A induktoriai*

Vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su stipriais CYP3A induktoriais rifampicinu, lumakaftoro ekspozicija beveik nepakito, tačiau ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 57 %. Todėl vartoti lumakaftoro / ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nereikia.

#### Galimas lumakaftoro / ivakaftoro poveikis kitiems vaistiniams preparatams

##### *CYP3A substratai*

Lumakaftoras yra stiprus CYP3A induktorius. Atskirai vartojamas ivakaftoras yra silpnas CYP3A inhibitorius. Tikėtina, kad galutinis gydymo lumakaftoru / ivakaftoru poveikis bus stipri CYP3A indukcija. Taigi, vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su CYP3A substratais, gali sumažėti šių substratų ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

##### *P-gp substratai*

*In vitro* tyrimai parodė, kad lumakaftoras geba slopinti ir indukuoti P-gp. Taip pat ivakaftoro monoterapijos klinikinis tyrimas parodė, kad ivakaftoras yra silpnas P-gp inhibitorius. Todėl vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su P-gp substratais (pvz., digoksinu), gali pakisti šių substratų ekspozicija.

##### *CYP2B6 ir CYP2C substratai*

Sąveikos su CYP2B6 ir CYP2C substratais tyrimų *in vivo* neatlikta. *In vitro* tyrimai rodo, kad lumakaftoras geba indukuoti CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, tačiau taip pat nustatytas CYP2C8 ir CYP2C9 slopinimas *in vitro*. Taip pat *in vitro* tyrimai rodo, kad ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu, gali pakisti (t. y., padidėti arba sumažėti) CYP2C8 ir CYP2C9 substratų ekspozicija, sumažėti CYP2C19 substratų ekspozicija bei reikšmingai sumažėti CYP2B6 substratų ekspozicija.

#### Galima lumakaftoro / ivakaftoro sąveika su nešikliais

*In vitro* eksperimentai rodo, kad lumakaftoras yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (KVAB) substratas. Vartojant Orkambi kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina KVAB, gali padidėti lumakaftoro koncentracija plazmoje. Lumakaftoras slopina organinių anijonų nešiklius (angl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ir 3. Lumakaftoras ir ivakaftoras yra KVAB inhibitoriai. Vartojant Orkambi kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OAT1/3 ir KVAB nešiklių substratai, gali padidėti tokių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje. Lumakaftoras ir ivakaftoras nėra OATP1B1, OATP1B3 ir organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporter*, OCT) 1 ir 2 inhibitoriai. Ivakaftoras nėra OAT1 ir OAT3 inhibitorius.

#### Žinoma ir kita potencialiai reikšminga sąveika

3 lentelėje pateikiamas žinomas arba numatomas lumakaftoro / ivakaftoro poveikis kitiems vaistiniams preparatams arba kitų vaistinių preparatų poveikis lumakaftorui / ivakaftorui. Informacija, pateikiama 3 lentelėje, daugiausiai gauta *in vitro* tyrimų metu. 3 lentelės dalyje „Klinikinė pastaba“ pateikiamos rekomendacijos, paremtos sąveikos tyrimais, klinicine reikšme arba numatoma sąveika dėl eliminacijos kelių. Didžiausią klinikinę reikšmę turinti sąveika pateikiama sąrašo pradžioje.

**3 lentelė. Žinoma ir kita potencialiai reikšminga sąveika – dozavimo rekomendacijos vartojant lumakaftorą / ivakaftorą kartu su kitais vaistiniais preparatais**

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Labiausiai kliniškai reikšmingi kartu vartojami vaistiniai preparatai</b>		
<b>Vaistai nuo alergijos:</b>		
montelukastas	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukastas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8/2C9 indukcijos	Montelukasto dozės koreguoti nerekomenduojama. Vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia vykdyti atitinkamą pagrįstą klinikinę stebėseną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti montelukasto ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
feksofenadinas	↔ LUM, IVA	
	↑ arba ↓ feksofenadinas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti feksofenadino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti feksofenadino ekspoziciją.
<b>Antibiotikai:</b>		
klaritromicinas, telitromicinas	↔ LUM ↑ IVA Dėl klaritromicino, telitromicino vykdomo CYP3A slopinimo	Pacientams, šiuo metu vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti klaritromiciną ar telitromiciną, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ klaritromicinas, telitromicinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pacientams, šiuo metu vartojantiems klaritromiciną ar telitromiciną, pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, pirmąją gydymo savaitę lumakaftoro / ivakaftoro dozę reikia sumažinti iki vieno paketėlio kas antrą parą.  Reikia apsvarstyti galimybę vietoj šių antibiotikų skirti kitą vaistinį preparatą, pvz., azitromiciną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti klaritromicino ir telitromicino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
eritromicinas	↔ LUM ↑ IVA Dėl eritromicino vykdomo CYP3A slopinimo	Vartojant kartu su eritromicinu, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ eritromicinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Reikia apsvarstyti galimybę vietoj eritromicino skirti kitą vaistinį preparatą, pvz., azitromiciną. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti eritromicino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Vaistai nuo traukulių:</b> karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas	↔ LUM ↓ IVA Dėl šių vaistų nuo traukulių vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo traukulių nerekomenduojama. Gali labai sumažėti ivakaftoro ir vaisto nuo traukulių ekspozicija, dėl to gali sumažėti abiejų veikliųjų medžiagų veiksmingumas.
	↓ karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	
<b>Vaistai nuo grybelio:</b> itrakonazolas*, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	↔ LUM ↑ IVA Dėl šių vaistų nuo grybelio vykdomo CYP3A slopinimo	Pacientams, šiuo metu vartojantiems lumakaftorą / ivakaftorą, pradėjus vartoti šiuos vaistus nuo grybelio, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ itrakonazolas, ketokonazolas, vorikonazolas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pacientams, šiuo metu vartojantiems šiuos vaistus nuo grybelio, pradėjus vartoti lumakaftorą / ivakaftorą, pirmąją gydymo savaitę lumakaftoro / ivakaftoro dozę reikia sumažinti iki vieno paketėlio kas antrą parą.
	↓ pozakonazolas Dėl LUM vykdomos UGT indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo grybelio nerekomenduojama. Jei būtina skirti tokius vaistus, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia grybelinių infekcijų proveržis. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių vaistų nuo grybelio ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
flukonazolas	↔ LUM ↑ IVA Dėl flukonazolo vykdomo CYP3A slopinimo	Vartojant kartu su flukonazolu, lumakaftoro / ivakaftoro dozės koreguoti nerekomenduojama.
	↓ flukonazolas Dėl LUM vykdomos indukcijos; flukonazolas daugiausiai pašalinamas išskiriant nepakitusį vaistą pro inkstus, tačiau vartojant stiprius induktorius nustatytas vidutinis flukonazolo ekspozicijos sumažėjimas.	Pageidaujiamam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę flukonazolo dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti flukonazolo ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Vaistai nuo uždegimo:</b> ibuprofenas	↔ LUM, IVA  ↓ ibuprofenas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8/2C9 indukcijos	Pageidaujiamam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę ibuprofeno dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti ibuprofeno ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.



<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Vaistai nuo mikobakterijų:</b> rifabutinas, rifampicinas*, rifapentinas	↔ LUM ↓ IVA Dėl vaistų nuo mikobakterijų vykdomos CYP3A indukcijos  ↓ rifabutinas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos  ↔ rifampicinas, rifapentinas	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais vaistais nuo mikobakterijų nerekomenduojama. Sumažės ivakaftoro ekspozicija, dėl to gali sumažėti lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas.  Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę rifabutino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti rifabutino ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Benzodiazepinai:</b> midazolamas, triazolamas	↔ LUM, IVA  ↓ midazolamas, triazolamas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais benzodiazepiniais nerekomenduojama. Lumakaftoras / ivakaftoras sumažins midazolamo ir triazolamo ekspoziciją, dėl to sumažės jų veiksmingumas.
<b>Hormoniniai kontraceptikai:</b> etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai	↓ etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai Dėl LUM vykdomos CYP3A/UGT indukcijos	Hormoninių kontraceptikų, įskaitant geriamuosius, injekcinius, transderminius ir implantuojamuosius, nereikia laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti hormoninių kontraceptikų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Imunosupresantai:</b> ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas (vartojami po organų transplantacijos)	↔ LUM, IVA  ↓ ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su šiais imunosupresantais nerekomenduojama. Lumakaftoras / ivakaftoras sumažins šių imunosupresantų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti šių imunosupresantų veiksmingumas. Lumakaftoro / ivakaftoro vartojimas pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, neiširtas.
<b>Protonų siurblio inhibitoriai:</b> esomeprazolas, lansoprazolas, omeprazolas	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazolas, lansoprazolas, omeprazolas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C19 indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių protonų siurblio inhibitorių dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių protonų siurblio inhibitorių ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
<b>Žoliniai vaistiniai preparatai:</b> jonažolės ( <i>Hypericum perforatum</i> ) vaistiniai preparatai	↔ LUM ↓ IVA Dėl jonažolės vaistinių preparatų vykdomos CYP3A indukcijos	Vartoti lumakaftorą / ivakaftorą kartu su jonažolės vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Sumažės ivakaftoro ekspozicija, dėl to gali sumažėti lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas.
<b>Kiti klinikinę reikšmę turintys kartu vartojami vaistiniai preparatai</b>		
<b>Vaistai nuo aritmijos:</b> digoksinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ digoksinas Dėl galimo P-gp slopinimo arba indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir titruoti dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti digoksino ekspoziciją.
<b>Antikoagulantai:</b> dabigatranas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ dabigatranas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Vartojant kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia vykdyti atitinkamą klinikinę stebėseną. Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti dabigatrano dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti dabigatrano ekspoziciją.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
varfarinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ varfarinas Dėl galimo LUM vykdomo CYP2C9 slopinimo arba indukcijos	Vartojant varfariną kartu su lumakaftoru / ivakaftoru, reikia stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNR). Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti varfarino ekspoziciją.
<b>Antidepresantai:</b> citalopramas, escitalopramas, sertralinas	↔ LUM, IVA  ↓ citalopramas, escitalopramas, sertralinas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C19 indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių antidepresantų dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti šių antidepresantų ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
bupropionas	↔ LUM, IVA  ↓ bupropionas Dėl LUM vykdomos CYP2B6 indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę bupropiono dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti bupropiono ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.
<b>Sisteminio poveikio kortikosteroidai:</b> metilprednizolonas, prednizonas	↔ LUM, IVA  ↓ metilprednizolonas, prednizonas Dėl LUM vykdomos CYP3A indukcijos	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę šių sisteminių kortikosteroidų dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti metilprednizolono ir prednizono ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jų veiksmingumas.
<b>H2 blokatoriai:</b> ranitidinas	↔ LUM, IVA  ↑ arba ↓ ranitidinas Dėl galimos P-gp indukcijos arba slopinimo	Pageidaujama klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti koreguoti ranitidino dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali keisti ranitidino ekspoziciją.

<b>Kartu vartojamo vaistinio preparato klasė:</b>		
<b>Veikliosios medžiagos pavadinimas</b>	<b>Poveikis</b>	<b>Klinikinė pastaba</b>
<b>Geriamieji gliukozės kiekį kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai:</b> repaglinidas	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinidas Dėl LUM vykdomos CYP3A/2C8 indukcijos	Pageidaujamaam klinikiniam poveikiui pasiekti gali reikėti skirti didesnę repaglinido dozę. Lumakaftoras / ivakaftoras gali sumažinti repaglinido ekspoziciją, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.

Pastaba: ↑ = didėja, ↓ = mažėja, ↔ = nekinta; LUM = lumakaftoras; IVA = ivakaftoras.

\* Remiantis klinikiniais sąveikos tyrimais. Visa kita pateikta sąveika yra numatoma.

#### *Klaidingai teigiami THC šlapime tyrimų rezultatai*

Gauta pranešimų apie klaidingai teigiamus tetrahidrokanabinolio (THC) aptikimo šlapime tyrimų rezultatus Orkambi vartojantiems pacientams. Reikia apsvarstyti galimybę naudoti kitą patvirtinimo metodą rezultatams patikrinti.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie lumakaftoro / ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Lumakaftoro ir ivakaftoro tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vystymuisi ir reprodukcijai neparodė, poveikis nustatytas tik duodant patelėms toksiškas ivakaftoro dozes (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu lumakaftoro / ivakaftoro geriau nevartoti, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti lumakaftoru / ivakaftoru.

#### Žindymas

Nežinoma, ar lumakaftoras / ivakaftoras ir metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad lumakaftoras ir ivakaftoras išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną. Pavojaus žindomam vaikui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo lumakaftoru / ivakaftoru.

#### Vaisingumas

Duomenų apie lumakaftoro ir (arba) ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Lumakaftoras neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo bei reprodukcijos rodikliams. Ivakaftoras pablogino žiurkių patinų ir patelių vaisingumo bei reprodukcijos rodiklius (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Ivakaftoras, kuris yra vienas iš veikliųjų Orkambi komponentų, gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems vartojant Orkambi pasireiškė svaigulys, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

3 fazės klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo dusulys (14,0 % plg. 7,8 % vartojant placebo), viduriavimas (11,0 % plg. 8,4 % vartojant placebo) ir pykinimas (10,2 % plg. 7,6 % vartojant placebo).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų buvo kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai, pvz., padidėjęs transaminazių aktyvumas, cholestazinis hepatitas ir kepenų encefalopatija.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, 24 savaitių placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų (1-ojo ir 2-ojo tyrimų) metu pasireiškusios 12 metų ir vyresniems pacientams, taip pat 24 savaitių placebo kontroliuojamo tyrimo (7-ojo tyrimo) metu pasireiškusios nuo 6 iki 11 metų pacientams, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, išvardytos 4 lentelėje pagal organų sistemos klasę ir dažnį. 4 lentelėje taip pat pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant vien ivakaftorą. Nepageidaujamų reakcijų atvejai sugrupuoti remiantis MedDRA dažnio klasifikacija: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

#### 4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir vien ivakaftoru gydytiems pacientams

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	labai dažnas	Nosiaryklės uždegimas*
	dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, rinitas
Kraujagyslių sutrikimai	nedažnas	Hipertenzija
Nervų sistemos sutrikimai	labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys*
	nedažnas	Kepenų encefalopatija†
Ausų ir labirintų sutrikimai	dažnas	Ausų skausmas*, ausų diskomfortas*, ūžesys ( <i>tinnitus</i> )*, būgnelio membranos hiperemija*, vestibuliarinio aparato sutrikimas*
	nedažnas	Užgultos ausys*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	labai dažnas	Užgulta nosis, dusulys, produktyvus kosulys, padidėjęs skreplių kiekis
	dažnas	Sutrikęs kvėpavimas, burnos ir ryklės skausmas, sinusų užburkimas*, rinorėja, ryklės eritema*, bronchų spazmas
Virškinimo trakto sutrikimai	labai dažnas	Pilvo skausmas*, viršutinės pilvo dalies skausmas, viduriavimas, pykinimas
	dažnas	Pilvo pūtimas, vėmimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
	nedažnas	Cholestazinis hepatitas‡
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	dažnas	Išbėrimas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	dažnas	Nereguliarios menstruacijos, dismenorėja, metroragija, krūties auglys*

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
	nedažnas	Menoragija, amenorėja, polimenorėja, krūties uždegimas*, ginekomastija*, spenelio sutrikimas*, spenelio skausmas*, oligomenorėja
Tyrimai	labai dažnas	Bakterijos skrepliuose*
	dažnas	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
	nedažnas	Padidėjęs kraujospūdis

\*Nepageidaujamos reakcijos ir dažnis, nustatytas pacientams atliekant ivakaftoro monoterapijos klinikinius tyrimus

† 1 iš 738 pacientų

† 2 iš 738 pacientų

12 metų ir vyresnių 1 029 pacientų, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydytų lumakaftoru / ivakaftoru ne ilgiau kaip papildomas 96 savaites ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo papildomo tyrimo (3 tyrimo) metu, saugumo duomenys buvo panašūs į nustatytus 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

#### Atrinktų nepageidaujimų reakcijų apibūdinimas

##### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu didžiausio  $> 8$ ,  $> 5$  ir  $> 3$  x VNR transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo dažnis lumakaftoru / ivakaftoru bei placebo gydytiems pacientams sudarė atitinkamai 0,8 %, 2,0 % ir 5,2 % bei 0,5 %, 1,9 % ir 5,1 %. Su transaminazėmis susijusių nepageidaujimų reakcijų dažnis buvo atitinkamai 5,1 % ir 4,6 % lumakaftoru / ivakaftoru bei placebo gydytiems pacientams. Septyniems lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams nustatytos sunkios su kepenų sutrikimais susijusios nepageidaujamos reakcijos su padidėjusiu transaminazių aktyvumu, įskaitant 3 pacientus, kuriems tuo pat metu buvo padidėjęs bendras bilirubino kiekis. Nutraukus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru, visiems pacientams kepenų funkcijos tyrimų rodikliai vėl tapo tokie pat kaip pradiniai arba labai pagerėjo (žr. 4.4 skyrių).

Vienam iš 7 pacientų, sirgusių ciroze ir (arba) vartų venos hipertenzija ir gydytų lumakaftoru / ivakaftoru placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų metu, nustatyta pablogėjusi kepenų funkcija su padidėjusiu ALT, AST aktyvumu, bilirubino kiekiu ir kepenų encefalopatija. Šis reiškinys pasireiškė per 5 dienas nuo vartojimo pradžios ir nutraukus gydymą lumakaftoru / ivakaftoru išnyko (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato registracijos CF sergantiems pacientams, kuriems jau yra cirozė su vartų venos hipertenzija, gydytiems lumakaftoru / ivakaftoru, nustatyta kepenų funkcijos dekomensacija, įskaitant kepenų nepakankamumą, kuris gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

##### *Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu su kvėpavimu susijusių nepageidaujimų reakcijų (pvz., krūtinės diskomforto, dusulio, bronchų spazmo ir sutrikusio kvėpavimo) dažnis sudarė 26,3 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams, palyginti su 17,0 % placebo gydytiems pacientams. Šių nepageidaujimų reakcijų dažnis buvo daug didesnis pacientams, kurių FEV<sub>1</sub> iki gydymo buvo mažesnis. Maždaug trys ketvirtadaliai nepageidaujimų reakcijų prasidėjo pirmąją gydymo savaitę, daugumai pacientų šie reiškiniai išnyko nenutraukus vartojimo. Didžioji dalis reiškinų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, nesunkūs ir dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant 24 savaičių trukmės atvirąjį 3b fazės klinikinį tyrimą (5 tyrimą), kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni 46 pacientai, sergantys pažengusia plaučių liga (ppFEV<sub>1</sub> < 40) [pradinio įvertinimo metu vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 29,1 (intervalas: 18,3-42,0)], kvėpavimo sistemos nepageidaujimų reakcijų dažnis buvo 65,2 %. 28 pacientų, kuriems buvo pradėtas gydymas visa lumakaftoro / ivakaftoro doze (po 2 tabletes kas 12 valandų), pogrupyje dažnis buvo 71,4 %; 18 pacientų, kuriems buvo pradėtas gydymas sumažinta lumakaftoro / ivakaftoro doze (po 1 tabletę kas 12 valandų ne ilgiau kaip 2 savaites ir po to didinant iki visos dozės), dažnis buvo 55,6 %. Vienam iš pacientų, kuriems buvo

pradėtas gydymas visa lumakaftoro / ivakaftoro doze, nustatyta sunki kvėpavimo sistemos nepageidaujama reakcija, trims pacientams jų dozė po to buvo sumažinta ir trims pacientams gydymas buvo nutrauktas. Pacientams, kuriems buvo pradėtas gydymas puse dozės, nenustatyta sunkių kvėpavimo sistemos nepageidaujamų reakcijų, nereikėjo mažinti dozės arba nutraukti gydymo (žr. 4.4 skyrių).

#### *Menstruacijų sutrikimai*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu bendrų menstruacijų sutrikimų (amenorėjos, dismenorėjos, menoragijos, nereguliarių menstruacijų, metroragijos, oligomenorėjos ir polimenorėjos) dažnis sudarė 9,9 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytoms pacientėms ir 1,7 % placebo gydytoms pacientėms. Šie menstruacijų reiškiniai dažniau pasireiškė hormoninius kontraceptikus vartojusių pacienčių pogrupyje (25,0 %) nei hormoninių kontraceptikų nevartojusių pacienčių pogrupyje (3,5 %) (žr. 4.5 skyrių). Dauguma iš šių reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo bei nesunkios. Lumakaftoru / ivakaftoru gydytoms pacientėms maždaug du trečdaliai iš šių reakcijų išnyko, trukmės mediana buvo 10 dienų.

#### *Padidėjęs kraujospūdis*

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu su padidėjusiu kraujospūdžiu susijusios nepageidaujamos reakcijos (pvz., hipertenzija, padidėjęs kraujospūdis) nustatytos 0,9 % (7 iš 738) lumakaftoru / ivakaftoru gydomų pacientų ir nė vienam placebo gydomam pacientui.

Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams (vidutinis pradinis 114 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis kraujospūdis) didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,1 mmHg ir 1,8 mmHg. Placebu gydomiems pacientams (vidutinis pradinis 114 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis kraujospūdis) didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 0,9 mmHg ir 0,9 mmHg.

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinio kraujospūdžio vertė buvo > 140 mmHg arba diastolinio kraujospūdžio vertė buvo > 90 mmHg, dalis sudarė atitinkamai 3,4 % ir 1,5 % lumakaftoru / ivakaftoru gydomoje grupėje, palyginti su 1,6 % ir 0,5 % placebo grupėje (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Buvo vertinami 60 pacientų nuo 2 iki 5 metų (8-ojo tyrimo metu), 161 paciento nuo 6 iki 11 metų (6-ojo ir 7-ojo tyrimų metu) ir 194 pacientų nuo 12 iki 17 metų, sergančių CF, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, klinikinių tyrimų metu gydytų lumakaftoru / ivakaftoru, saugumo duomenys. Į 1-ąjį ir 2-ąjį tyrimus buvo įtraukti pacientai nuo 12 iki 17 metų.

Saugumo charakteristika šiems pacientams vaikams ir suaugusiems pacientams iš esmės sutampa.

Ilgalaikio saugumo duomenys, gauti atlikus 96 savaitių papildomą tęstinį tyrimą, kuriame dalyvavo 2 metų ir vyresni 57 pacientai, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, iš esmės atitiko duomenis, gautus atlikus 24 savaitių pirminį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki 5 metų (8-ąjį tyrimą), ir saugumo duomenis pacientams nuo 6 iki 11 metų.

Ilgalaikio saugumo duomenys, gauti atlikus 96 savaitių papildomą tęstinį tyrimą, kuriame dalyvavo 6 metų ir vyresni 239 pacientai, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (9 tyrimą), iš esmės atitiko duomenis, gautus atlikus 24 savaitių pirminius tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų (6-ąjį ir 7-ąjį tyrimus).

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas pacientams vaikams nuo 2 iki 11 metų*

##### *Kepenų, tulžies pūslės ir latakų nepageidaujamos reakcijos*

Atliekant 24 savaitių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 58 pacientai nuo 6 iki 11 metų (6-ąjį tyrimą), didžiausio transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo > 8, > 5 ir > 3 x VNR atvejų buvo 5,3 %, 8,8 % ir 19,3 %. Nė vienam pacientui bendras bilirubino kiekis nebuvo > 2 x VNR.

Lumakaftoro / ivakaftoro dozės vartojimas po sustabdymo buvo tęsiamas arba sėkmingai pradamas iš naujo visiems pacientams, kuriems transaminazių aktyvumas yra padidėjęs, išskyrus 1 pacientą, kurio gydymas buvo visiškai nutrauktas.

Atliekant 24 savaičių trukmės placebu kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 204 pacientai nuo 6 iki 11 metų (7-ąjį tyrimą), didžiausio transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo  $> 8$ ,  $> 5$  ir  $> 3 \times \text{VNR}$  atvejų buvo 1,0 %, 4,9 % ir 12,6 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir 2,0 %, 3,0 % ir 7,9 % placebu gydytiems pacientams. Nė vienam pacientui bendras bilirubino kiekis nebuvo  $> 2 \times \text{VNR}$ . Dviems lumakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams ir dviems placebo grupės pacientams gydymas buvo visiškai nutrauktas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo.

Atliekant 24 savaičių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 60 pacientų nuo 2 iki 5 metų (8-ąjį tyrimą), didžiausio transaminazių (ALT ar AST) aktyvumo  $> 8$ ,  $> 5$  ir  $> 3 \times \text{VNR}$  atvejų buvo 8,3 % (5 iš 60), 11,7 % (7 iš 60) ir 15,0 % (9 iš 60). Nė vienam pacientui bendras bilirubino kiekis nebuvo  $> 2 \times \text{VNR}$ . Trims pacientams dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo gydymas lumakaftoru / ivakaftoru buvo visiškai nutrauktas.

#### Kvėpavimo sistemos nepageidaujamos reakcijos

Atliekant 24 savaičių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą (6-ąjį tyrimą), kuriame dalyvavo 58 pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis pradinis ppFEV<sub>1</sub> buvo 91,4), nepageidaujamų kvėpavimo sistemos reakcijų dažnis buvo 6,9 % (4 iš 58).

Atliekant 24 savaičių trukmės placebu kontroliuojamą 3 fazės klinikinį tyrimą (7-ąjį tyrimą), kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis pradinis ppFEV<sub>1</sub> buvo 89,8), nepageidaujamų kvėpavimo sistemos reakcijų dažnis buvo 18,4 % lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams ir 12,9 % placebu gydytiems pacientams. Pradėjus gydymą nustatytas ppFEV<sub>1</sub> sumažėjimas, atliekant serijinius spirometrinius vertinimus po dozės vartojimo. Absoliutus pokytis praėjus nuo 4 iki 6 valandų po dozės vartojimo, palyginti su iki dozės vartojimo, buvo -7,7 1-ąją dieną ir -1,3 15-ąją dieną lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams. Sumažėjimas po dozės vartojimo praėjo per 16 savaičių.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Specialių priešnuodžių perdozavus lumakaftoro / ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių organizmo būklės rodiklių bei klinikinės paciento būklės stebėjimą.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios  $\geq 5$  % dažniau supraterapinės dozės vartojimo laikotarpiu nei terapinės dozės vartojimo laikotarpiu, buvo galvos skausmas, generalizuotas išbėrimas ir padidėjęs transaminazių aktyvumas.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX30



## Veikimo mechanizmas

CFTR baltymas yra chlorido kanalas, esantis daugelio organų epitelio ląstelių paviršiuje. *F508del* mutacija veikia CFTR baltymą keliais būdais, visų pirma sukeldama ląstelių apdoravimo ir pernašos defektą, sumažinantį CFTR kiekį ląstelių paviršiuje. Mažas *F508del*-CFTR kiekis, kuris pasiekia ląstelių paviršių, pasižymi maža atviro kanalo tikimybe (defektyvus kanalų vartų mechanizmas). Lumakaftoras yra CFTR korektorius, kuris tiesiogiai veikia *F508del*-CFTR, gerindamas jo viduląstelinį apdorojimą ir pernašą ir taip didindamas funkcinio CFTR kiekį ląstelių paviršiuje. Ivakaftoras yra CFTR stipriklis, kuris palengvina padidėjusią chlorido pernašą sustiprindamas CFTR baltymo atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje. Bendras lumakaftoro ir ivakaftoro poveikis yra padidėjęs *F508del*-CFTR kiekis ir funkcija ląstelių paviršiuje, kurie didina chlorido jonų pernašą. Tikslūs mechanizmai, kuriais lumakaftoras gerina *F508del*-CFTR viduląstelinį apdorojimą ir pernašą ir kuriais ivakaftoras sustiprina *F508del*-CFTR, nežinomi.

## Farmakodinaminis poveikis

### *Poveikis chlorido kiekiui prakaitu*

Chlorido kiekio prakaitu pokytis vartojant vien lumakaftorą arba kartu su ivakaftoru buvo vertinamas atliekant dvigubai akla, placebo kontroliuojamą 2 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 18 metų ir vyresni CF sergantys pacientai. Šio tyrimo metu 10 pacientų (homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu), per 28 dienas baigę vartoti 400 mg vieno lumakaftoro kas 12 val., dar 28 dienas papildomai vartojo ir 250 mg ivakaftoro kas 12 val., ir 25 pacientai (homozigotiniai arba heterozigotiniai *F508del* atžvilgiu) baigė vartoti placebo. Gydomo skirtumas tarp vien 400 mg lumakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis chlorido kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 28 dienos, buvo statistiškai reikšmingas esant -8,2 mmol/l (95 % PI: -14, -2). Gydomo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro derinio, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis chlorido kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 56 dienos, buvo statistiškai reikšmingas esant -11 mmol (95 % PI: -18, -4).

Atliekant 7-ąjį tyrimą (žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“), kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki 11 metų, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydymo skirtumas (MK vidurkis), vertinamas kaip vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis 24 savaitę, palyginti su placebo, buvo -24,9 mmol/l (vardinis  $P < 0,0001$ ). Gydomo skirtumas (mažiausiųjų kvadratų (MK) vidurkis), vertinamas kaip vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis 15 dieną ir 4 savaitę, palyginti su placebo, buvo -20,8 mmol/l (95 % PI: -23,4, -18,2; vardinis  $P < 0,0001$ ). Atliekant 8-ąjį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki 5 metų, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis grupėje 24 savaitę nuo pradinio įvertinimo buvo -31,7 mmol/l (95 % PI: -35,7, -27,6). Be to, vidutinis absoliutusias chlorido kiekio prakaitu pokytis nuo 24 savaitės iki 26 savaitės po 2 savaitų vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo laikotarpio (atsakui nebevartojant vaisto įvertinti) buvo padidėjimas 33,0 mmol/l (95 % PI: 28,9, 37,1; vardinis  $P < 0,0001$ ), tai rodo pradinės vertės grįžimą po vaistinio preparato išsiskyrimo iš organizmo laikotarpio. 24 savaitę 16 % vaikų chlorido kiekio prakaitu sumažėjo iki mažiau kaip 60 mmol/l ir nė vienas nesumažėjo iki mažiau kaip 30 mmol/l.

### *FEV<sub>1</sub> pokyčiai*

Dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame 2 fazės tyrime, kuriame dalyvavo CF sergantys 18 metų ir vyresni pacientai, taip pat buvo vertinami ppFEV<sub>1</sub> pokyčiai reaguojant į gydymą vien lumakaftoru arba kartu su ivakaftoru. Gydomo skirtumas tarp vien 400 mg lumakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo, vertinamas kaip vidutinis absoliutusias ppFEV<sub>1</sub> pokytis, buvo -4,6 procentinio punkto (95 % PI: -9,6, 0,4) nuo pradinio įvertinimo iki 28 dienos, 4,2 procentinio punkto (95 % PI: -1,3, 9,7) nuo pradinio įvertinimo iki 56 dienos ir 7,7 procentinio punkto (95 % PI: 2,6, 12,8; statistiškai reikšmingas) nuo 28 dienos iki 56 dienos (lumakaftoro monoterapiją papildžius ivakaftoru).

### *Širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas*

24 savaitų placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų metu didžiausias vidutinio širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas 6 kartais per minutę (k./min.) nuo pradinio įvertinimo nustatytas 1-ąją ir 15-ąją dieną, praėjus maždaug 4-6 valandoms nuo vaistinio preparato pavartojimo. Po 15-osios dienos šių

tyrimų metu po vaistinio preparato pavartojimo širdies susitraukimų dažnis nebuvo stebimas. Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams nuo 4-osios savaitės vidutinis širdies ritmas prieš vaistinio preparato vartojimą buvo nuo 1 iki 2 k./min. mažesnis už pradinį. Pacientų, kuriems gydymo metu širdies susitraukimų dažnis buvo < 50 k./min., dalis sudarė 11 % lumakaftoru / ivakaftoru gydomoje grupėje, palyginti su 4,9 % placebo grupėje.

#### Širdies elektrofiziologija

Atliekant išsamų QT klinikinį tyrimą, kurio metu buvo vertinamas 600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. ir 1 000 mg lumakaftoro kartą per parą / 450 mg ivakaftoro kas 12 val. vartojimas, reikšmingų QTc intervalo arba kraujospūdžio pokyčių nenustatyta.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys 12 metų ir vyresni pacientai, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

Lumakaftoro / ivakaftoro veiksmingumas CF sergantiems pacientams, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu, buvo vertinamas atliekant du atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 108 kliniškai stabilūs CF sergantys pacientai, iš kurių 737 pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti lumakaftorą / ivakaftorą ir juos vartojo. Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1:1 buvo paskirta vartoti 600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val., 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. arba placebo. Pacientai vartojo tiriamąjį vaistą kartu su riebalų turinčiu maistu 24 savaites greta jiems skirtų vaistų CF gydyti (pvz., bronchodilatatorių, įkvepiamųjų antibiotikų, dornazės alfa ir hipertoniškos fiziologinio tirpalo). Šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai galėjo toliau dalyvauti aklame tęstiniame tyrime.

1-ojo tyrimo metu buvo vertinami 549 CF sergantys pacientai, kurie atrankos metu buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 25,1 metų), kurių procentinis prognozuojamas FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) buvo 40-90 (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 60,7 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 31,1 iki 94,0]). 2-ojo tyrimo metu buvo vertinami 559 pacientai, kurie atrankos metu buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius 25,0 metų), kurių ppFEV<sub>1</sub> buvo 40-90 (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 60,5 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 31,3 iki 99,8]). Pacientai, kuriems anksčiau nustatyta kolonizacija tokiais mikroorganizmais kaip *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus* arba kurių 3 ar daugiau kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormaliai pakitę (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis ≥ 2 kartus už VNR), įtraukti nebuvo.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo absoliutusias ppFEV<sub>1</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites. Tarp kitų veiksmingumo kintamųjų buvo santykinis ppFEV<sub>1</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo, absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo, absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno pokytis nuo pradinio įvertinimo, ≥ 5 % santykinį ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites pasiekusių pacientų dalis ir plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius (įskaitant atvejus, kai prireikė hospitalizacijos arba gydymo i.v. antibiotikais) per 24 savaites.

Abiejų tyrimų metu gydymas lumakaftoru / ivakaftoru sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimą (5 lentelė). Vidutinis ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimas prasidėjo greitai (15 dieną) ir išliko visą 24 savaitių gydymo laikotarpį. 1-ojo ir 2-ojo jungtinių tyrimų metu 15-ąją dieną gydymo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo buvo 2,51 procentinio punkto (P < 0,0001). PpFEV<sub>1</sub> pagerėjimas nustatytas nepriklausomai nuo amžiaus, ligos sunkumo, lyties ir geografinio regiono. Lumakaftoro / ivakaftoro 3 fazės tyrimuose dalyvavo 81 pacientas, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40 pradinio įvertinimo metu. Gydymo skirtumas šiame pogrupyje buvo panašus į nustatytą pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40. 1-ojo ir 2-ojo jungtinių tyrimų metu 24-ąją savaitę gydymo skirtumas tarp 400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val., ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo buvo 3,39 procentinio punkto (P = 0,0382) pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> < 40, ir 2,47 procentinio punkto (P < 0,0001) pacientams, kurių ppFEV<sub>1</sub> ≥ 40.

**5 lentelė. 1-ojo ir 2-ojo tyrimų pagrindinės ir svarbiausių antračių baigčių santrauka\***

		1 tyrimas		2 tyrimas		Jungtinis (1 tyrimas ir 2 tyrimas)	
		Placebas (n = 184)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 182)	Placebas (n = 187)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 187)	Placebas (n = 371)	LUM 400 mg kas 12 val. / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 369)
<b>Absoliutūs ppFEV<sub>1</sub> pokytis per 24 savaites (procentiniais punktais)</b>	Gydymo skirtumas	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
<b>Santykinis ppFEV<sub>1</sub> pokytis per 24 savaites (%)</b>	Gydymo skirtumas	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
<b>Absoliutūs KMI pokytis per 24 savaites (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Gydymo skirtumas	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Pokytis grupėje	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
<b>Absoliutūs CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites (balais)</b>	Gydymo skirtumas	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Pokytis grupėje	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
<b>≥ 5 % santykinį ppFEV<sub>1</sub> pokytį per 24 savaites pasiekusių pacientų dalis</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Šansų santykis	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites</b>	Atvejų skaičius (dažnis per 48 savaites)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Santykinė rizika	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\* Kiekvieno tyrimo metu kiekvienoje gydymo veikliuoju vaistiniu preparatu grupėje buvo vykdoma hierarchinė testavimo procedūra, palyginant pagrindines bei antračias vertinamąsias baigtis su placebo grupės; kiekviename etape statistiškai reikšmingais buvo laikomi  $P \leq 0,0250$  ir visi ankstesni testai, taip pat atitinkantys šį statistinio reikšmingumo lygį.

† Rodo statistinę reikšmę, patvirtintą vykdant hierarchinę testavimo procedūrą.

24-ąją savaitę pacientų, kuriems nepaūmėjo plaučių ligos, dalis buvo reikšmingai didesnė lumakaftoru / ivakaftoru nei placebo gydytoje grupėje. Atliekant jungtinę analizę paūmėjimų santykinė rizika per 24 savaites lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems tiriamiesiems (400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro, vartojamo kas 12 val.; n = 369) buvo 0,61 ( $P < 0,0001$ ), tai reiškia sumažėjimą 39 %, palyginti su placebo. Reiškinių dažnis per metus, anuluojant iki 48 savaitės pabaigos, buvo 0,70 lumakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams ir 1,14 placebo grupėje. Gydymas lumakaftoru / ivakaftoru reikšmingai sumažino hospitalizacijos reikalaujančių paūmėjimų riziką, palyginti su placebo, 61 % (santykinė rizika = 0,39,  $P < 0,0001$ ; reiškinų dažnis per 48 savaites buvo 0,17 vartojant lumakaftorą / ivakaftorą ir 0,45 vartojant placebo), taip pat sumažino gydymo intraveniniais antibiotikais reikalaujančių paūmėjimų skaičių 56 % (santykinė rizika = 0,44,  $P < 0,0001$ ; reiškinų dažnis per 48 savaites buvo 0,25 vartojant lumakaftorą / ivakaftorą ir 0,58 vartojant placebo). Šie rezultatai nebuvo laikomi statistiškai reikšmingais atskirų tyrimų testavimo hierarchijos struktūroje.

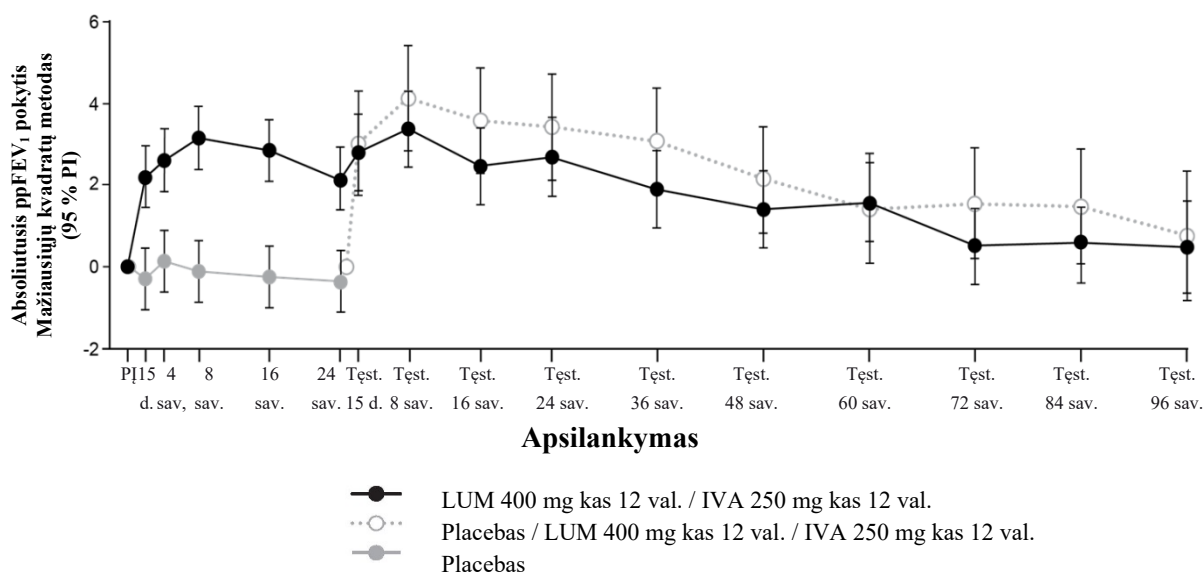
#### *Ilgalaikis papildomas saugumo ir veiksmingumo tyrimas*

3-asis tyrimas buvo 3 fazės lygiagrečių grupių, daugiacentris, papildomas tęstinis tyrimas, kuriame dalyvavo 12 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, įtraukiant 1-ojo ir 2-ojo tyrimų pacientus. Šis tęstinis tyrimas buvo skirtas ilgalaikio gydymo lumakaftoru / ivakaftoru saugumui ir veiksmingumui įvertinti. 1 029 iš 1 108 pacientų (93 %), kuriems 1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu buvo taikomas bet koks gydymas, 3-iojo tyrimo metu buvo paskirtas ir taikomas gydymas veikliuoju vaistiniu preparatu

(600 mg lumakaftoro kartą per parą / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. arba 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.) ne ilgiau kaip papildomas 96 savaitės (t. y., iš viso ne ilgiau kaip 120 savaitėjų). Pagrindinė šio tyrimo veiksmingumo analizė apėmė duomenis iki 3-iojo tyrimo 72 savaitės, jautrumo analizė apėmė duomenis iki 3-iojo tyrimo 96 savaitės.

1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams nustatytas poveikis, kuris išliko, palyginti su pradinio įvertinimo duomenimis, po papildomų 96 savaitėjų visu 3-iojo tyrimo laikotarpiu. Pacientams, kuriems gydymas placebo buvo pakeistas gydymu veikliuoju vaistiniu preparatu, nustatyti panašūs pokyčiai kaip ir 1-ojo arba 2-ojo tyrimo metu lumakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams (žr. 5 lentelę). 3-iojo tyrimo rezultatai pateikiami 1 pav. ir 6 lentelėje.

**1 pav. Procentinio prognozuojamo FEV<sub>1</sub> absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo kiekvieno apsilankymo metu<sup>†</sup>**



<sup>†</sup> 1-ojo, 2-ojo ir 3-iojo tyrimų duomenys.

**6 lentelė. Ilgalaikis lumakaftoro / ivakaftoro poveikis 3-iojo tyrimo metu\***

Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis	Placebo pakeitimas 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 176)**		P vertė	400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 369)†	
	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų metodas (MK) (95 % PI)		Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų metodas (MK) (95 % PI)
Pradinis ppFEV <sub>1</sub> ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)	
Absoliutusias pokytis nuo pradinio ppFEV <sub>1</sub> (procentiniais punktais)		(n = 134)		(n = 273)	
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		1,5 (0,2, 2,9)	0,0254	0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495	(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231

Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis	Placebo pakeitimas 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 176)**		400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 369)†			
	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	P vertė	Vidutinis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	P vertė
<b>Santykinis pokytis nuo pradinio ppFEV<sub>1</sub> (%)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372
<b>Pradinis KMI (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	< 0,0001
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	< 0,0001
<b>Pradinis CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>						
Tęstinio tyrimo 72 savaitė		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	< 0,0001
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų (reiškinių) skaičius ** † ***</b>						
Reiškinių skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Reiškinių, reikalaujančių hospitalizacijos, skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Reiškinių, reikalaujančių gydymo intraveniniais antibiotikais, skaičius per paciento metus (95 % PI) (dažnis per 48 sav.)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	

\*Iš viso 82 % (421 iš 516 kriterijus atitinkančių pacientų) dalyvavo šio tyrimo 72 savaites; 42 % dalyvavo 96 savaites.

Dauguma pacientų nutraukė dalyvavimą tyrime ne dėl saugumo, o dėl kitų priežasčių.

\*\* Pacientams, kurie po 1-ojo ir 2-ojo tyrimų dalyvavo toliau (placebo pakeitimo lumakaftoru / ivakaftoru grupė), bendroji ekspozicija buvo ne ilgiau kaip 96 savaitės. 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. doze gydomos grupės duomenys buvo panašūs į rekomenduojamą dozavimą.

\*\*\* Reiškinių dažnis per paciento metus buvo anualizuotas iki 48 savaitės pabaigos.

† Pacientams, kurie po 1-ojo ir 2-ojo tyrimų dalyvavo toliau (placebo pakeitimo lumakaftoru / ivakaftoru grupė), bendroji ekspozicija buvo ne ilgiau kaip 120 savaitė. 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. doze gydomos grupės duomenys buvo panašūs į rekomenduojamą dozavimą.

‡ Pradinio įvertinimo duomenys placebo pakeitimo 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. grupėje buvo 3-iojo tyrimo pradinio įvertinimo duomenys. Pradiniai duomenys 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. grupėje buvo 1-ojo ir 2-ojo pradinio įvertinimo duomenys.

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra heterozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

4-asis tyrimas buvo daugiacentris, dvigubai aklas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas 2 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 125 CF sergantys 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta 40-90 (imtinai) ppFEV<sub>1</sub> ir kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir antrame alelyje su mutacija, kuri, kaip numatoma, sąlygos nepakankamą CFTR gamybą arba CFTR, kuris nereaguoja į ivakaftorą *in vitro*.

Pacientams buvo skirta vartoti lumakaftorą / ivakaftorą (n = 62) arba placebo (n = 63) greta jiems skiriamų vaistų CF gydyti. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo plaučių funkcijos pagerėjimas, nustatytas pagal vidutinį absoliutųjį ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo 56 dieną. Gydytas lumakaftoru / ivakaftoru nesukėlė reikšmingo ppFEV<sub>1</sub> pagerėjimo, palyginti su placebo, CF sergantiems pacientams, kurie yra heterozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu (gydymo skirtumas 0,60 [P = 0,5978]), ir jokio reikšmingo KMI arba svorio pagerėjimo (žr. 4.4 skyrių).

*Tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai nuo 6 iki 11 metų, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

7-asis tyrimas buvo 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas 3 fazės klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 204 CF sergantys pacientai nuo 6 iki 11 metų (vidutinis amžius 8,8 metų). 7-ojo tyrimo metu buvo vertinami tiriamieji, kurių plaučių klirenso indeksas (angl. *lung clearance index*, LCI<sub>2.5</sub>) buvo ≥ 7,5 pirmojo atrankos apsilankymo metu (vidutinis LCI<sub>2.5</sub> 10,28 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 6,55 iki 16,38]) ir ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 atrankos metu (vidutinis ppFEV<sub>1</sub> 89,8 pradinio įvertinimo metu [intervalas: nuo 48,6 iki 119,6]). Pacientams buvo skirta vartoti 200 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val. (n = 103) arba placebo (n = 101) kartu su jiems skiriamais vaistiniais preparatais CF gydyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurių 2 ar daugiau kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormaliai pakitę (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 kartus už VNR) arba ALT ar AST > 5 kartus už VNR arba bendras bilirubino kiekis > 2 kartus už VNR.

Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo absoliutusias LCI<sub>2.5</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites. Tarp svarbiausių antraeilių vertinamųjų baigčių buvo absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 15 dienos ir 4 savaitės bei 24 savaitės (žr. „Farmakodinaminis poveikis“), absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės, absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės. Šie rezultatai pateikiami toliau 7 lentelėje.

7 lentelė. 7-ojo tyrimo pagrindinės ir svarbiausių antraeilių baigčių santrauka

		Placebas (n = 101)	LUM 200 mg / IVA 250 mg kas 12 val. (n = 103)
<b>Pagrindinė vertinamoji baigtis</b>			
<b>Absoliutusias plaučių klirenso indekso (LCl<sub>2.5</sub>) pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites</b>	Gydymo skirtumas	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Pokytis grupėje	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Svarbiausios antraeilės vertinamosios baigtys*</b>			
<b>Absoliutusias KMI pokytis per 24 savaites (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Gydymo skirtumas	–	0,11 (P = 0,2522)
	Pokytis grupėje	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis per 24 savaites (balais)</b>	Gydymo skirtumas	–	2,5 (P = 0,0628)
	Pokytis grupėje	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Į tyrimą buvo įtrauktos svarbiausios antraeilės ir kitos antraeilės vertinamosios baigtys.

Procentinis prognozuojamas FEV<sub>1</sub> taip pat buvo vertinamas kaip kliniškai reikšminga kita antraeilė vertinamoji baigtis. Lumakaftoru / ivakaftoru gydomiems pacientams gydymo skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV<sub>1</sub> pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės buvo 2,4 (P = 0,0182).

6 metų ir vyresni CF sergantys pacientai, dalyvavę 6-ajame ir 7-ajame tyrimuose, buvo įtraukti į 3 fazės, daugiacentrį, papildomą tęstinį tyrimą (9-ąjį tyrimą). Šis tęstinis tyrimas buvo skirtas ilgalaikio gydymo lumakaftoru / ivakaftoru saugumui ir veiksmingumui įvertinti. Iš 262 pacientų, kuriems buvo skiriamas kuris nors gydymas 6-ojo tyrimo ir 7-ojo tyrimo metu, 239 (91 %) buvo skiriamas gydymas aktyviu vaistiniu preparatu (nuo 6 iki < 12 metų pacientams buvo skiriama 200 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.; ≥ 12 metų pacientams buvo skiriama 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.) tęstinio tyrimo metu iki 96 papildomų savaičių (t. y., iš viso iki 120 savaičių) (žr. 4.8 skyrių). Antraeilių veiksmingumo rezultatų ir plaučių ligų paūmėjimo reiškinį skaičius, apskaičiuotas pacientų metams, pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. Ilgalaikis lumakaftoro / ivakaftoro poveikis 9 tyrimo metu

	Placebo pakeitimas lumakaftoru / ivakaftoru (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftoras / ivakaftoras – lumakaftoras / ivakaftoras (L/I-L/I) (n = 143)*	
<b>Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis</b>	<b>Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas</b>		<b>Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas</b>	
	<b>Vidurkis (SN)</b>	<b>(95 % PI)</b>	<b>Vidurkis (SN)</b>	<b>(95 % PI)</b>
	n = 101		n = 128	
<b>Pradinis LCl<sub>2.5</sub>‡**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Absoliutusias LCl<sub>2.5</sub> pokytis nuo pradinio įvertinimo</b>				
		(n = 69)		(n = 88)
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		-0,86 (-1,33; -0,38)		-0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>Pradinis KMI (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	

**8 lentelė. Ilgalaikis lumakaftoro / ivakaftoro poveikis 9 tyrimo metu**

	Placebo pakeitimas lumakaftoru / ivakaftoru (P-L/I) (n = 96)*		Lumakaftoras / ivakaftoras – lumakaftoras / ivakaftoras (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Vidurkis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)	Vidurkis (SN)	Mažiausiųjų kvadratų (MK) metodas (95 % PI)
<b>Pradinio įvertinimo metu ir vertinamoji baigtis</b>				
<b>Absoliutusias KMI pokytis nuo pradinio įvertinimo (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Pradinis CFQ-R‡ kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Absoliutusias CFQ-R kvėpavimo domeno balo pokytis (balais)</b>				
Tęstinio tyrimo 96 savaitė		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
<b>Plaučių ligų paūmėjimo atvejų (reiškinių) skaičius (tyrimai 7 FAS ir ROS)†</b>				
Reiškinių skaičius per paciento metus (95 % PI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

\*Tiriamieji, kurie buvo gydomi placebo 7-ajame tyrime (n = 96) ir buvo perkelti į gydymo aktyviu LUM/IVA grupę tęstiniame tyrime (P-L/I). Tiriamieji, kurie buvo gydomi LUM/IVA pirminiame tyrime [6-ajame tyrime (n = 49) arba 7-ajame tyrime (n = 94)] ir toliau buvo gydomi aktyviu LUM/IVA tęstiniame tyrime (L/I-L/I).

‡Abiejų grupių (P-L/I ir L/I-L/I) pradinis įvertinimas buvo 6-ojo ir 7-ojo (pirminio tyrimo) pradinis įvertinimas, „n“ reiškia analizę, nustatytą pirminiame tyrime.

\*\*LCI papildomame tyrime dalyvavo 117 tiriamųjų L/I-L/I grupėje ir 96 tiriamieji P-L/I grupėje.

†FAS (angl. = *full analysis set*) = visos analizės populiacija (n = 103) apima tiriamuosius, kuriems buvo skiriamas L/I 7-ajame tyrime ir 9-ajame tyrime, vertinant visą suminį tyrimo laikotarpį skiriant L/I; ROS (angl. *rollover set*) = papildoma populiacija (n = 96) apima tiriamuosius, kuriems buvo skiriamas placebo 7-ajame tyrime ir L/I 9-ajame tyrime, vertinant esamą tyrimo laikotarpį 9-ajame tyrime.

*8-asis tyrimas: saugumo ir toleravimo tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai vaikai nuo 2 iki 5 metų, kurie yra homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu*

8-ojo tyrimo metu buvo vertinami 60 pacientų nuo 2 iki 5 metų atrankos metu (vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu 3,7 metų). Pacientams pagal jų svorį atrankos metu kas 12 valandų buvo skiriamos granulės, sumaišytos su maistu, skiriant 100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro granulių dozę pacientams, sveriantiems mažiau kaip 14 kg (n = 19), arba 150 mg lumakaftoro / 188 mg ivakaftoro pacientams, sveriantiems 14 kg arba daugiau (n = 41), 24 savaites greta jiems taikomo CF gydymo. Siekiant įvertinti poveikį nebevartojant vaisto, pacientams buvo skirtas saugumo kontrolinio stebėjimo apsilankymas po 2 savaitių vaisto išsiskyrimo iš organizmo laikotarpio.

Tarp antraeilių vertinamųjų baigčių buvo absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis grupėje 24 savaitę nuo pradinio įvertinimo ir absoliutusias chlorido kiekio prakaito pokytis nuo 24 savaitės iki 26 savaitės (žr. „Farmakodinaminis poveikis“), taip pat vertinamosios baigtys, išvardytos 9 lentelėje. Šių pokyčių dydžio klinikinė reikšmė cistine fibroze segantiems vaikams nuo 2 iki 5 metų taikant ilgesnį gydymą nebuvo aiškiai nustatyta.



## 9 lentelė. 8-ojo tyrimo antraeilių baigčių santrauka

Antraeilės vertinamosios baigtys*	LUM/IVA
Absoliutusias kūno masės indekso (KMI) pokytis nuo pradinio įvertinimo	n = 57 0,27 95 % PI: 0,07, 0,47; P = 0,0091
Absoliutusias KMI pagal amžių z balo pokytis nuo pradinio įvertinimo	n = 57 0,29 95 % PI: 0,14, 0,45; P = 0,0003
Absoliutusias svorio pokytis nuo pradinio įvertinimo (kg)	n = 57 1,4 95 % PI: 1,2, 1,7; P < 0,0001
Absoliutusias svorio pagal amžių z balo pokytis nuo pradinio įvertinimo	n = 57 0,26 95 % PI: 0,15, 0,38; P < 0,0001
Absoliutusias ūgio pokytis nuo pradinio įvertinimo (cm)	n = 57 3,6 95 % PI: 3,3, 3,9; P < 0,0001
Absoliutusias ūgio pagal amžių z balo pokytis nuo pradinio įvertinimo	n = 57 0,09 95 % PI: 0,02, 0,15; P = 0,0104
Absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal elastazės-1 kiekį išmatose (FE-1) (µg/g)**	n = 35 52,6 95 % PI: 22,5, 82,7; P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95 % PI: -1,17, 0,02; P = 0,0559

Pastaba: P vertės lentelėje yra vardinės.

\* Nurodytoms vertinamosioms baigtims absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo yra vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės.

\*\* Visiems pacientams pradinio įvertinimo metu buvo kasos nepakankamumas. Trys iš 48 pacientų, kurių elastazės-1 kiekis išmatose pradinio įvertinimo metu buvo < 100 µg/g, 24 savaitę pasiekė ≥ 200 µg/g kiekį.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Orkambi tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis cistinės fibrozės indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### 5.2 Farmakokinetinės savybės

Sveikiems suaugusiems savanoriams lumakaftoro ekspozicija (AUC) yra maždaug 2 kartus didesnė nei CF sergantiems pacientams. Ivakaftoro ekspozicija sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši. Sveikiems tiriamiesiems vartojus vaistinio preparato du kartus per parą, pusiausvyrinė lumakaftoro ir ivakaftoro apykaita plazmoje paprastai nusistovėjo po maždaug 7 gydymo dienų, lumakaftoro kumuliacijos koeficientas buvo maždaug 1,9. Pusiausvyrinė ivakaftoro ekspozicija yra mažesnė nei 1-ąją dieną dėl lumakaftoro indukcinio poveikio CYP3A (žr. 4.5 skyrių).

Po valgio išgėrus 400 mg lumakaftoro kas 12 val. / 250 mg ivakaftoro kas 12 val., esant pusiausvyrinei apykaitai lumakaftoro vidutinė (±SN) AUC<sub>0-12 val.</sub> ir C<sub>max</sub> buvo atitinkamai 198 (64,8) µg·val./ml ir 25,0 (7,96) µg/ml, o ivakaftoro – atitinkamai 3,66 (2,25) µg·val./ml ir 0,602 (0,304) µg/ml. Po valgio išgėrus vien 150 mg ivakaftoro kas 12 val., esant pusiausvyrinei apykaitai vidutinė (±SN) AUC<sub>0-12 val.</sub> ir C<sub>max</sub> buvo atitinkamai 9,08 (3,20) µg·val./ml ir 1,12 (0,319) µg/ml.

## Absorbicija

Išgėrus kelias lumakaftoro dozes, lumakaftoro ekspozicija bendrai didėjo proporcingai dozei nuo 50 mg iki 1 000 mg kas 24 valandas. Išgėrus lumakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ekspozicija padidėjo maždaug 2,0 kartus, palyginti su ekspozicija nevalgius. Pavalgius lumakaftoro mediana (intervalas)  $t_{max}$  yra maždaug 4,0 val. (2,0; 9,0).

Išgėrus kelias ivakaftoro kartu su lumakaftoru dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo proporcingai dozei nuo 150 mg kas 12 valandų iki 250 mg kas 12 valandų. Sveikiems savanoriams ivakaftoro, vartojamo kartu su lumakaftoru, ekspozicija padidėjo maždaug 3 kartus, kai buvo vartojama su maistu, kuriame yra riebalų. Todėl lumakaftorą / ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. Pavalgius ivakaftoro mediana (intervalas)  $t_{max}$  yra maždaug 4,0 val. (2,0; 6,0).

## Pasiskirstymas

Maždaug 99 % lumakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu. CF sergantiems pacientams po valgio išgėrus 400 mg kas 12 valandų, tariamasis pasiskirstymo centrinėje ir periferinėje dalyse tūris [variacijos koeficientas procentais (VK)] buvo atitinkamai 23,5 l (48,7 %) ir 33,3 l (30,5 %).

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su alfa 1 rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Išgėrus 250 mg ivakaftoro kas 12 valandų kartu su lumakaftoru, tipinis tariamasis pasiskirstymo centrinėje ir periferinėje dalyse tūris (VK) buvo atitinkamai 95,0 l (53,9 %) ir 201 l (26,6 %).

*In vitro* tyrimai rodo, kad lumakaftoras yra atsparumo krūties vėžiui baltymo (KVAB) substratas.

## Biotransformacija

Lumakaftoras žmogaus organizme nėra plačiai metabolizuojamas, didžioji dalis lumakaftoro pašalinama su išmatomis. *In vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad lumakaftoras daugiausiai metabolizuojamas vykstant oksidacijai ir gliukuronizavimui.

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau kaip vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

## Eliminacija

Didžioji dalis išgerto lumakaftoro (51 %) pašalinama nepakitusiu pavidalu su išmatomis. Nežymus lumakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 26 valandos. Tipinis tariamasis lumakaftoro klirensas CL/F (KV) CF sergantiems pacientams buvo 2,38 l/val. (29,4 %).

Išgėrus vien ivakaftorą, didžioji dalis ivakaftoro (87,8 %) pašalinama su išmatomis po biotransformacijos. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs vaistas. Sveikiems tiriamiesiems ivakaftoro pusinės eliminacijos laikas, vartojant kartu su lumakaftoru, yra maždaug 9 valandos. CF sergantiems pacientams tipinis ivakaftoro CL/F (KV), vartojant kartu su lumakaftoru, buvo 25,1 l/val. (40,5 %).

## Ypatingos populiacijos

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), vartojus kelias lumakaftoro / ivakaftoro dozes 10 dienų, ekspozicija buvo

didesnė ( $AUC_{0-12 \text{ val.}}$  maždaug 50 % ir  $C_{\text{max}}$  maždaug 30 %) nei panašių demografinių duomenų sveikiems tiriamiesiems. Lengvo kepenų sutrikimo (A klasė pagal *Child-Pugh*, 5–6 balai) poveikis lumakaftoro farmakokinetikai, vartojant kartu su ivakaftoru, neištirtas, tačiau numatoma, kad ekspozicija padidės mažiau nei 50 %.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų), tyrimų neatlikta, bet tikėtina, kad ekspozicija bus didesnė nei pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Lumakaftoro / ivakaftoro farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių farmakokinetikos tyrimas vartojant vien lumakaftorą parodė minimalią lumakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 8,6 % viso radioaktyvumo, 0,18 % pašalinta kaip nepakitęs pirminis junginys). Žmonių farmakokinetikos tyrimas vartojant vien ivakaftorą parodė minimalią ivakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Populiacijos farmakokinetikos analizė, kuria klirensas buvo lyginamas su kreatinino klirensu, tendencijos tiriamiesiems, kuriems nustatytas lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas, neparodė (žr. 4.2 skyrių).

#### *Senyvi pacientai*

Lumakaftoro / ivakaftoro saugumas ir veiksmingumas 65 metų ar vyresniems pacientams neištirti.

#### *Lytis*

Lyties įtaka lumakaftoro farmakokinetikai buvo vertinama atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę naudojant lumakaftoro, vartojamo kartu su ivakaftoru, klinikinių tyrimų duomenis. Rezultatai kliniškai reikšmingo lumakaftoro ar ivakaftoro farmakokinetikos parametrų skirtumo tarp vyrų ir moterų nerodo. Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Remiantis toliau 10 lentelėje pateikiamomis populiacijos (FK) analizėmis, ekspozicija suaugusiųjų ir vaikų populiacijoje yra panaši.

**10 lentelė. Vidutinė (SN) lumakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę**

Amžiaus grupė	Dozė	Vidutinė lumakaftoro (SN) AUCss ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	Vidutinė ivakaftoro (SN) AUCss ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )
Pacientai nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys mažiau kaip 14 kg	100 mg lumakaftoro / 125 mg ivakaftoro paketėlis kas 12 val.	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacientai nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys 14 kg arba daugiau	150 mg lumakaftoro / 188 mg ivakaftoro paketėlis kas 12 val.	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacientai nuo 6 iki 11 metų	200 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacientai nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų	400 mg lumakaftoro / 250 mg ivakaftoro kas 12 val.	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Lumakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Specifinių tyrimų, skirtų galimam fototoksišiam lumakaftoro

poveikiui įvertinti, neatlikta, tačiau turimų ikiklinikinių ir klinikinių duomenų įvertinimas galimo fototoksinio poveikio nerodo.

### Ivakaftoras

Kartotinių dozių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ivakaftoro, vartojamo kaip Orkambi, ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai (atitinkamai > 25, > 45 ir > 35 kartus pelėms, žiurkėms ir šunims) viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Įprastu genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### *Farmakologinis saugumas*

Ivakaftoras sukėlė nuo koncentracijos priklausomą slopinamąjį poveikį hERG (su *ether-à-go-go* susijusio žmogaus geno) galinės dalies srovėms, IC<sub>15</sub> buvo 5,5 μM, palyginti su ivakaftoro C<sub>max</sub> (1,5 μM) vartojant lumakaftorą / ivakaftorą gydamosiomis dozėmis. Tačiau šunų telemetrinio tyrimo metu duodant vienkartines iki 60 mg/kg dozes arba įvertinus EKG iki 1 metų trukmės kartotinių dozių tyrimų metu šunims duodant 60 mg/kg paros dozes, ivakaftoro sukeliama QT pailgėjimo nenustatyta (C<sub>max</sub> po 365 dienų = nuo 36,2 iki 47,6 μM). Ivakaftoras sukėlė su doze susijusį, tačiau laikiną kraujospūdžio parametrų šunims padidėjimą šunims sugirdant iki 60 mg/kg vienkartines dozes (žr. 5.1 skyrių).

#### *Nėštumas ir vaisingumas*

Vaisiaus vystymosi organogenezės laikotarpiu vaikingoms žiurkėms ir triušiams ivakaftoras, sugirdomas dozėmis, atitinkamai maždaug 7 kartus (ivakaftoro ir metabolitų ekspozicija) ir 46 kartus viršijančiomis ivakaftoro ekspozicija žmogui vartojant gydomąją lumakaftoro / ivakaftoro dozę, teratogeninio poveikio nesukėlė. Duodant vaikingoms žiurkių patelėms toksiškas dozes, ivakaftoras sąlygojo vaisiaus kūno svorio sumažėjimą; kaklo šonkaulių, neišsivysčiusių šonkaulių, banguotų šonkaulių ir krūtinkaulio defektų, įskaitant suaugimą, dažnio padidėjimą. Šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

Duodant 200 mg/kg ivakaftoro per parą (kai ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 11 ir 7 kartus didesnė nei vartojant Orkambi komponento ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC, ekstrapoliuotomis remiantis 90-osios dienos ekspozicija, vartojant 150 mg/kg per parą šių gyvūnų rūšių 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, ir gestacijos 17-osios dienos ekspozicija žvalgomojo embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu), pablogėjo žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reprodukcijos rodikliai, kai patelėms dozė buvo skiriama prieš vaikingumo laikotarpį ir jo pradžioje. Duodant ≤ 100 mg/kg per parą (kai ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 8 ir 5 kartus didesnė nei vartojat Orkambi komponento ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę, remiantis suminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų AUC, ekstrapoliuotomis remiantis 90-osios dienos ekspozicija, vartojant 100 mg/kg per parą šių gyvūnų rūšių 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, ir gestacijos 17-osios dienos ekspozicija embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimo metu), poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reprodukcijos rodikliams nenustatyta. Nustatytas ivakaftoro prasiskverbimas pro vaikingų žiurkių ir triušių placentą.

#### *Vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymasis*

100 mg/kg paros dozėmis (sudarantiomis ekspozicija, maždaug 4 kartus viršijančią ekspozicija, kuri susidaro vartojant didžiausią rekomenduojamą Orkambi komponento ivakaftoro dozę žmogui, remiantis sumine ivakaftoro ir jo metabolitų AUC) nuo vaikingumo iki atsivedimo ir nujunkymo sugirdomas ivakaftoras vaikingų žiurkių jaunikliams vystymosi defektų nesukėlė. Didesnės nei 100 mg/kg per parą dozės sąlygojo išgyvenamumo bei laktacijos rodiklius, kurie sudarė atitinkamai 92 % ir 98 % kontrolinių verčių, taip pat jauniklių kūno svorio sumažėjimą.

#### *Gyvūnų jaunikliai*

Žiurkių jaunikliams duodant ivakaftoro dozes, 0,32 karto viršijančias maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sisteminėmis ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant kartu su lumakaftoru kaip Orkambi, nustatyta kataraktų. Kataraktų neaptikta nei žiurkių vaisiuje, pateles

gydžius vaisiaus vystymosi organogenezės laikotarpiu, nei žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą šiek tiek vaistinio preparato pateko per patelės pieną iki nujunkymo, nei atliekant ivakaftoro kartotinių dozių toksiškumo tyrimus. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

### Lumakaftoras ir ivakaftoras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, kurių metu buvo kartu vartojami lumakaftoras ir ivakaftoras, duomenys specifinio pavojaus, susijusio su galimu adityviu ir (arba) sinergistiniu toksiniu poveikiu žmogui, nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozės acetatas sukcinatas  
Povidonas (K30)  
Natrio laurilsulfatas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

Nustatyta, kad sumaišius mišinys išlieka stabilus vieną valandą.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Orkambi granulės supakuotos folijos laminato [dvipusio polietileno tereftalato / polietileno / folijos / polietileno (BOPET / PE / folijos / PE)] paketėlyje.

Pakuotėje yra 56 (4 dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių) paketėliai.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2015 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Jungtinė Karalystė

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.



- Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
<p><b>Poregistracinis saugumo tyrimas (PST)</b>  Pareiškėjas turi atlikti 5 metų ilgalaikį stebimąjį lumakaftoro / ivakaftoro tyrimą su cistine fibroze sergančiais pacientais, įtraukdamas į jį ir mikrobiologines bei klinikines vertinamąsias baigtis (pvz., paūmėjimus) pagal patvirtintą protokolą. Pareiškėjas turi pateikti metines analizes nuo 2017 m. gruodžio mėn. iki 2020 m. ir galutinę CSR iki 2021 m. gruodžio mėn.</p>	<p>Galutinė CSR 2021 m. gruodžio mėn.</p>
<p><b>Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT)</b>  Remiantis patvirtintu protokolu, pareiškėjas turi atlikti ilgalaikį veiksmingumo tyrimą, siekiant palyginti ligos progresavimą CF sergantiems vaikams, kurie yra homozigotiniai <i>CFTR</i> geno <i>F508del</i> mutacijos atžvilgiu ir kuriems pradėdant gydymą Orkambi buvo nuo 2 iki 5 metų, palyginti su ligos progresavimu vienai lygiagrečiai lygiavertei CF sergančių vaikų, kurie niekada nebuvo gydomi Orkambi, kohortai greta išilginės istorinės kohortos.</p>	<p>Tarpinė analizė:  2022 m. gruodžio mėn.</p> <p>Galutinė ataskaita:  2025 m. gruodžio mėn.</p>

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 28 tabletes).

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orkambi 100/125 tabletės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****VIDINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Rytas

Vakaras



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ ATSKIRA PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO  
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/003 28 plėvele dengtos tabletės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orkambi 200/125

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ DĖŽUTĖ – SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – SU MĖLYNUOJU LANGELIU****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 112 (4 pakuotės po 28) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/001 112 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 28 tabletes)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orkambi 200/125

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS VIDINĖ DĖŽUTĖ**

**BE MĖLYNOJO LANGELIO**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės  
Sudėtinės pakuotės komponentas, atskirai neparduodamas.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/001 112 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletės  
lumacaftorum/ivacaftorum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

Rytas

Vakaras

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 100 mg/125 mg granulės paketėlyje  
lumacaftorum/ivacaftorum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename granulių paketėlyje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

granulės

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orkambi 100/125 granulės

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### PAKETĖLIO DĖKLAS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orkambi 100 mg/125 mg granulės paketėlyje  
lumacaftorum/ivacaftorum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

granulės

14 paketėlių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

##### Vartojimo instrukcijos

- Įprasta dozė: vartokite **vieną paketėlį** ORKAMBI granuliu **kas 12 valandų**.
- Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros. Suvartokite visą turinį. Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Rytas

Vakaras

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/006

**13. SERIJOS NUMERIS**

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIAI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Orkambi 100 mg/125 mg granulės  
lumacaftorum/ivacaftorum

Vartoti per burną

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtelėje  
lumacaftorum/ivacaftorum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename granulė pakėtelėje yra 150 mg lumakaftoro ir 188 mg ivakaftoro.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

granulės

56 pakėteliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 pakėtelė

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Orkambi 150/188

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### PAKETĖLIO DĖKLAS

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Orkambi 150 mg/188 mg granulės paketėlyje  
lumacaftorum/ivacaftorum

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketėlyje yra 150 mg lumakaftoro ir 188 mg ivakaftoro.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

granulės

14 paketėlių

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

##### Vartojimo instrukcijos

- Įprasta dozė: vartokite **vieną paketėlį** ORKAMBI granulių **kas 12 valandų**.
- Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros. Suvartokite visą turinį. Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Rytas

Vakaras

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1059/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**PAKETĖLIAI**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Orkambi 150 mg/188 mg granulės  
lumacaftorum/ivacaftorum

Vartoti per burną

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės**  
**Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės**  
lumakaftoras (*lumacaftorum*) / ivakaftoras (*ivacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Orkambi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Orkambi
3. Kaip vartoti Orkambi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Orkambi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Orkambi ir kam jis vartojamas

Orkambi sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų – lumakaftoro ir ivakaftoro. Tai yra vaistas, skirtas ilgalaikiam cistinės fibrozės (CF) gydymui 6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas specifinis pokytis (vadinamas *F508del* mutacija), kuris veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), vaidinančio svarbų vaidmenį reguliuojant gleivių tėkmę plaučiuose, geną. Žmonių, turinčių šią mutaciją, organizme gaminamas nenormalus CFTR baltymas. Ląstelėse yra dvi *CFTR* geno kopijos; Orkambi vartojamas pacientams, kuriems abi kopijas veikia *F508del* mutacija (homozigotai).

Lumakaftoras ir ivakaftoras kartu veikdami gerina nenormalaus CFTR baltymo veiklą. Lumakaftoras didina esamo CFTR kiekį ir ivakaftoras padeda nenormaliam baltymui veikti normaliau.

Orkambi gali palengvinti Jūsų kvėpavimą pagerindamas plaučių funkciją. Taip pat galite pastebėti, kad lengviau priaugti svorio.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant Orkambi

#### Orkambi vartoti negalima

- jeigu yra alergija lumakaftorui, ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Orkambi.

Orkambi negalima vartoti pacientams, kuriems nebuvo nustatytos **dvi *F508del* mutacijos kopijos** jų *CFTR* gene.

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Orkambi, jeigu Jums buvo nustatyta **kepenų ar inkstų liga**, nes gydytojui gali reikėti koreguoti Orkambi dozę.

Kai kuriems Orkambi vartojantiems žmonėms dažnai gauti nenormalūs kepenų kraujo tyrimų rezultatai. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali būti kepenų sutrikimo požymis:

- skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito sumažėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas;
- sumišimas.

Prieš vartojant ir vartojant Orkambi, ypač pirmaisiais metais, gydytojas turi atlikti tam tikrus kraujo tyrimus kepenų funkcijai patikrinti.

Pradėjusiems vartoti Orkambi pacientams nustatyta kvėpavimo sistemos reiškinių, pvz., **dusulys, krūtinės spaudimas arba kvėpavimo takų susiaurėjimas**, ypač pacientams, kurių plaučių funkcija sutrikusi. Jeigu Jūsų plaučių funkcija sutrikusi, pradėdant vartoti Orkambi gydytojas gali Jus stebėti atidžiau.

Kai kuriems Orkambi gydomiems pacientams nustatytas **padidėjęs kraujospūdis**. Gydymo Orkambi metu gydytojas gali stebėti Jūsų kraujospūdį.

Kai kuriems Orkambi ir vien ivakaftoru (vienu iš Orkambi komponentų) gydytiems vaikams ir paaugliams nustatytas **akies lęšiuko pakitimas** (katarakta) be jokio poveikio regėjimui. Prieš pradėdant gydymą Orkambi ir gydymo metu gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.

Orkambi nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atlikta **organų transplantacija**.

### **Vaikams iki 6 metų**

Jaunesniems kaip 6 metų vaikams Orkambi tablečių vartoti negalima. Jaunesniems kaip 6 metų vaikams labiau tinka kitos šio vaisto formos (granulės paketėlyje), pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Kiti vaistai ir Orkambi**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurių iš toliau nurodytų vaistų.

- Antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti), pavyzdžiui: telitromicino, klaritromicino, rifampicino, rifabutino, rifapentino, eritromicino.
- Vaistų nuo traukulių (vartojamų priepuoliams [epilepsijos priepuoliams] gydyti), pavyzdžiui: fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino.
- Benzodiazepinų (vartojamų nerimui, nemigai, neramumui ir kt. gydyti), pavyzdžiui: midazolamo, triazolamo.
- Priešgrybelinių vaistų (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti), pavyzdžiui: flukonazolo, ketokonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo.

- Imunitetą slopinančių preparatų (vartojamų po organų transplantacijos), pavyzdžiui: ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo, takrolimuzo.
- Žolinių preparatų, pavyzdžiui: jonažolių (*Hypericum perforatum*).
- Vaistų nuo alergijos (vartojamų alergijoms ir (arba) astmai gydyti), pavyzdžiui: montelukasto, feksofenadino.
- Antidepresantų (vartojamų depresijai gydyti), pavyzdžiui: citalopramo, escitalopramo, sertralino, bupropiono.
- Vaistų nuo uždegimo (vartojamų uždegimui gydyti), pavyzdžiui: ibuprofeno.
- H2 receptorių antagonistų (vartojamų skrandžio rūgščiai mažinti), pavyzdžiui: ranitidino.
- Širdį veikiančių glikozidų (vartojamų lengvam ar vidutinio sunkumo staziniam širdies nepakankamumui ir širdies ritmo sutrikimui, vadinamam prieširdžių virpėjimu, gydyti), pavyzdžiui: digoksino.
- Antikoagulantų (vartojamų kraujo krešulių susidarymui ar didėjimui kraujyje bei kraujagyslėse sutrukdyti), pavyzdžiui: varfarino, dabigatrano.
- Kontraceptikų (vartojamų apsisaugoti nuo nėštumo): geriamųjų, injekcinių ir implantuojamųjų kontraceptikų, taip pat kontraceptinių odos pleistru, tarp kurių gali būti etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai. Jų negalima laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant Orkambi.
- Kortikosteroidų (vartojamų uždegimui gydyti): metilprednizolono, prednizono.
- Protonų siurblio inhibitorių (vartojamų rūgšties refluksui ir opoms gydyti): omeprazolo, ezomeprazolo, lansoprazolo.
- Geriamųjų vaistų, mažinančių gliukozės kiekį kraujyje (vartojamų 2 tipo diabetui gydyti): repaglinido.

Gauta pranešimų apie klaidingai teigiamus tetrahidrokanabinolio (THC – kanapių veikliosios medžiagos) aptikimo šlapime tyrimų rezultatus Orkambi vartojantiems pacientams. Gydytojas gali pareikalauti kito tyrimo rezultatams patikrinti.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jei įmanoma, nėštumo metu Orkambi geriau nevartoti, gydytojas padės Jums nuspręsti, kas yra geriausia Jums ir Jūsų vaikui.

Nežinoma, ar lumakaftoro ar ivakaftoro aptinkama motinos piene. Jeigu maitinate krūtimi, prieš vartodama Orkambi pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nuspręs, ar reikia rekomenduoti Jums nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą lumakaftoru / ivakaftoru. Gydytojas atsižvelgs į žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą Jums.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Orkambi komponentą **ivakaftorą vartojantiems pacientams nustatytas svaigulys**, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums pasireiškė svaigulys, negalima vairuoti arba valdyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

**Jeigu vaikui vartojant Orkambi pasireiškė svaigulys**, patartina vaikui nevažinėti dviračiu ir neužsiimti jokia kita viso vaiko dėmesio reikalaujančia veikla, kol simptomai neišnyks.

### Orkambi sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kiekvienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip vartoti Orkambi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

### Rekomenduojama dozė

6 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė yra dvi tabletės, vartojamos ryte, ir dvi tabletės, vartojamos vakare (su 12 valandų pertrauka). Tai yra iš viso keturios tabletės per parą, vartojamos kartu su riebalų turinčiu maistu.

Orkambi tabletė tiekama skirtingo stiprumo skirtingoms amžiaus grupėms. Patikrinkite, ar Jums buvo skirta reikiama tabletė (toliau).

Amžius	Tabletės	Dozė
Nuo 6 iki 11 metų	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletės ryte 2 tabletės vakare
12 metų ir vyresni	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletės ryte 2 tabletės vakare

Galite pradėti vartoti Orkambi bet kurią savaitės dieną.

**Jeigu Jums nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų sutrikimas**, gydytojui gali reikėti sumažinti Orkambi dozę, nes Jūsų kepenys nepašalina Orkambi taip greitai, kaip žmonėms, kurių kepenų funkcija yra normali.

- **Vidutinio sunkumo kepenų sutrikimai:** dozė gali būti sumažinta iki dviejų tablečių ryte ir vienos tabletės vakare.
- **Sunkūs kepenų sutrikimai:** dozė gali būti sumažinta iki vienos tabletės ryte ir vienos tabletės vakare.

### Vartojimo metodas

Orkambi skirtas vartoti per burną. Prarykite tabletę sveiką. Negalima tablečių kramtyti, laužyti ar ištirpinti.

**Vartoti Orkambi kartu su valgiu, kuriame yra riebalų**, svarbu dėl to, kad organizmas pasisavintų reikiamą vaisto kiekį. Valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų, reikia valgyti prieš pat vartojant Orkambi arba iš karto po to. Valgiuose ir užkandžiuose, kurie rekomenduojami CF gairėse, arba valgiuose, kurie rekomenduojami standartinės mitybos gairėse, yra pakankamai riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kito maisto, kuriame yra riebalų, pavyzdžiai yra šie:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokadai, humusas, sojų produktai (tofu);
- maistiniai batonėliai ar gėrimai.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Orkambi dozę?**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

### **Pamiršus pavartoti Orkambi**

Išgerkite praleistą dozę su riebalų turinčiu maistu, jeigu ją turėjote išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, vartokite kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistas tabletes.

### **Nustojus vartoti Orkambi**

Turite vartoti vaistą kaip nurodė gydytojas, net jei jaučiatės gerai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis, nustatytas vartojant Orkambi ir vien ivakaftorą (vieną iš veikliųjų Orkambi medžiagų), išvardytas toliau, jis gali pasireikšti vartojant Orkambi.

**Sunkus Orkambi šalutinis poveikis** yra padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, kepenų pažeidimas ir esamos sunkios kepenų ligos pasunkėjimas. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali baigtis mirtimi. Šis sunkus šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių).

**Iš karto pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš šių simptomų:

- skausmas ar diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito sumažėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- sumišimas;
- tamsus šlapimas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kosulys su skrepliais;
- užgulta nosis;
- dusulys;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- padidėjęs skreplių kiekis;
- pykinimas;
- bendras peršalimas\*;
- svaigulys\*;
- pasikeitęs bakterijų gleivėse tipas\*.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- krūtinės spaudimas;
- susiaurėję kvėpavimo takai;
- sinusų užburkimas\*;
- nosies užgulimas ar sloga;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- gerklės skausmas;
- gerklės paraudimas\*;

- išbėrimas;
- dujų kaupimasis žarnyne;
- vėmimas;
- padidėjęs fermento (kreatinfosfokinazės) aktyvumas kraujyje;
- didelis kepenų fermentų aktyvumas, kurį rodo kraujo tyrimas;
- nereguliarios ar skausmingos menstruacijos (mėnesinės);
- ausų skausmas, ausų diskomfortas\*;
- spengimas ausyse\*;
- paraudimas ausies viduje\*;
- vidinės ausies sutrikimas (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)\*;
- krūties auglys\*.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sutrikusios menstruacijos, įskaitant dingusias ar nedažnas mėnesines arba dažnesnę ar gausesnę kraujavimą menstruacijų metu;
- padidėjęs kraujospūdis;
- užgultos ausys\*;
- krūties uždegimas\*;
- krūties padidėjimas vyrams\*;
- spenelių pokyčiai arba skausmas\*.

\*Šalutinis poveikis, nustatytas vartojant vien ivakaftorą.

### **Šalutinis poveikis vaikams**

Vaikams nustatytas šalutinis poveikis, panašus į nustatytą suaugusiesiems ir paaugliams. Tačiau jaunesniems vaikams dažniau nei suaugusiesiems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Orkambi**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir (arba) lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ ir (arba) „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Orkambi sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra lumakaftoras ir ivakaftoras.

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.



Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės:

kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės ir Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės:

pagalbinės medžiagos yra

- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė; kroskarmeliozės natrio druska; hipromeliozės acetatas sukcinatas; povidonas (K30); natrio laurilsulfatas ir magnio stearatas (žr. 2 skyriuje „Sudėtyje yra natrio“).
- Tablečių dengianti plėvelė: polivinilo alkoholis; titano dioksidas (E171); makrogolis 3350; talkas; karminas (E120); briliantinis mėlynasis FCF su aliuminiu (E133) ir indigokarminas su aliuminiu (E132).
- Spausdinimo rašalas: šelakas; juodasis geležies oksidas (E172); propilenglikolis ir amonio hidroksidas.

**Orkambi išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Orkambi 100 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos, ovalo formos tabletės (14 × 7,6 × 4,9 mm matmenų), kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „1V125“.

Orkambi 100 mg/125 mg tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 112 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletes).

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės

Orkambi 200 mg/125 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos, ovalo formos tabletės (14 × 8,4 × 6,8 mm matmenų), kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „2V125“.

Orkambi 200 mg/125 mg tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės, ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 112 plėvele dengtų tablečių (4 pakuotės po 28 plėvele dengtas tabletes).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Jungtinė Karalystė

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Orkambi 100 mg/125 mg granulės paketėlyje**  
**Orkambi 150 mg/188 mg granulės paketėlyje**  
lumakaftoras (*lumacaftorum*) / ivakaftoras (*ivacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jūsų vaiku pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

**Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Orkambi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Orkambi
3. Kaip duoti Orkambi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Orkambi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra Orkambi ir kam jis vartojamas

Orkambi sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų – lumakaftoro ir ivakaftoro. Tai yra vaistas, skirtas ilgalaikiam cistinės fibrozės (CF) gydymui 2 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas specifinis pokytis (vadinamas *F508del* mutacija), kuris veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR), vaidinančio svarbų vaidmenį reguliuojant gleivių tėkmę plaučiuose, geną. Žmonių, turinčių šią mutaciją, organizme gaminamas nenormalus CFTR baltymas. Ląstelėse yra dvi *CFTR* geno kopijos; Orkambi vartojamas pacientams, kuriems abi kopijas veikia *F508del* mutacija (homozigotai).

Lumakaftoras ir ivakaftoras kartu veikdami gerina nenormalaus CFTR baltymo veiklą. Lumakaftoras didina esamo CFTR kiekį ir ivakaftoras padeda nenormaliam baltymui veikti normaliau.

### 2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Orkambi

**Orkambi vartoti negalima**

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija lumakaftorui, ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

**Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami duoti Orkambi.

Orkambi negalima vartoti pacientams, kuriems nebuvo nustatytos **dvi *F508del* mutacijos kopijos jų *CFTR* gene.**

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, prieš pradėdami duoti Orkambi, jeigu Jūsų vaikui buvo nustatyta **kepenų ar inkstų liga**, nes gydytojui gali reikėti koreguoti Orkambi dozę.

Kai kuriems Orkambi vartojantiems žmonėms dažnai gauti nenormalūs kepenų kraujo tyrimų rezultatai. Iš karto pasakykite Jūsų vaikui gydytojui, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali būti kepenų sutrikimo požymis:

- skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito sumažėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas;
- sumišimas.

Prieš vartojant ir vartojant Jūsų vaikui Orkambi, ypač pirmaisiais metais, Jūsų vaiko gydytojas turi atlikti tam tikrus kraujo tyrimus Jūsų vaiko kepenų funkcijai patikrinti.

Pradėjusiems vartoti Orkambi pacientams nustatyta kvėpavimo sistemos reiškinių, pvz., **dusulys, krūtinės spaudimas arba kvėpavimo takų susiaurėjimas**, ypač pacientams, kurių plaučių funkcija sutrikusi. Jeigu Jūsų vaiko plaučių funkcija sutrikusi, pradedant vartoti Orkambi Jūsų vaiko gydytojas gali jį stebėti atidžiau.

Kai kuriems Orkambi gydomiems pacientams nustatytas **padidėjęs kraujospūdis**. Gydyimo Orkambi metu Jūsų vaiko gydytojas gali stebėti Jūsų vaiko kraujospūdį.

Kai kuriems Orkambi ir vien ivakaftoru (vienu iš Orkambi komponentų) gydytiems vaikams ir paaugliams nustatytas **akies lęšiuko pakitimas** (katarakta) be jokio poveikio regėjimui. Prieš pradedant gydymą Orkambi ir gydymo metu Jūsų vaiko gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.

Orkambi nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atlikta **organų transplantacija**.

### **Vaikams iki 2 metų**

Nežinoma, ar saugu ir veiksminga Orkambi vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams. Todėl jaunesniems kaip 2 metų vaikams Orkambi vartoti negalima.

### **Kiti vaistai ir Orkambi**

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja bet kurių iš toliau nurodytų vaistų.

- Antibiotikų (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti), pavyzdžiui: telitromicino, klaritromicino, rifampicino, rifabutino, rifapentino, eritromicino.
- Vaistų nuo traukulių (vartojamų priepuoliams [epilepsijos priepuoliams] gydyti), pavyzdžiui: fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino.
- Benzodiazepinų (vartojamų nerimui, nemigai, neramumui ir kt. gydyti), pavyzdžiui: midazolamo, triazolamo.
- Priešgrybelinių vaistų (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti), pavyzdžiui: flukonazolo, ketokonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, vorikonazolo.
- Imunitetą slopinančių preparatų (vartojamų po organų transplantacijos), pavyzdžiui: ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo, takrolimuzo.
- Žolinių preparatų, pavyzdžiui: jonažolių (*Hypericum perforatum*).

- Vaistų nuo alergijos (vartojamų alergijoms ir (arba) astmai gydyti), pavyzdžiui: montelukasto, feksofenadino.
- Antidepresantų (vartojamų depresijai gydyti), pavyzdžiui: citalopramo, escitalopramo, sertralino, bupropiono.
- Vaistų nuo uždegimo (vartojamų uždegimui gydyti), pavyzdžiui: ibuprofeno.
- H2 receptorių antagonistų (vartojamų skrandžio rūgščiai mažinti), pavyzdžiui: ranitidino.
- Širdį veikiančių glikozidų (vartojamų lengvam ar vidutinio sunkumo staziniam širdies nepakankamumui ir širdies ritmo sutrikimui, vadinamam prieširdžių virpėjimu, gydyti), pavyzdžiui: digoksino.
- Antikoagulantų (vartojamų kraujo krešulių susidarymui ar didėjimui kraujyje bei kraujagyslėse sutrukdyti), pavyzdžiui: varfarino, dabigatrano.
- Kontraceptikų (vartojamų apsaugoti nuo nėštumo): geriamųjų, injekcinių ir implantuojamųjų kontraceptikų, taip pat kontraceptinių odos pleistru, tarp kurių gali būti etinilestradiolis, noretindronas ir kiti progestogenai. Jų negalima laikyti veiksmingu kontracepcijos metodu vartojant Orkambi.
- Kortikosteroidų (vartojamų uždegimui gydyti): metilprednizolono, prednizono.
- Protonų siurblio inhibitorių (vartojamų rūgšties refliksui ir opoms gydyti): omeprazolo, ezomeprazolo, lansoprazolo.
- Geriamųjų vaistų, mažinančių gliukozės kiekį kraujyje (vartojamų 2 tipo diabetui gydyti): repaglinido.

Gauta pranešimų apie klaidingai teigiamus tetrahidrokanabinolio (THC – kanapių veikliosios medžiagos) aptikimo šlapime tyrimų rezultatus Orkambi vartojantiems pacientams. Jūsų vaiko gydytojas gali pareikalauti kito tyrimo rezultatams patikrinti.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Orkambi komponentą **ivakaftorą vartojantiems pacientams nustatytas svaigulys**, kuris gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

**Jeigu vaikui vartojant Orkambi pasireiškė svaigulys**, patartina vaikui nevažinėti dviračiu ir neužsiimti jokia kita viso vaiko dėmesio reikalaujančia veikla, kol simptomai neišnyks.

### **Orkambi sudėtyje yra natrio**

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip duoti Orkambi**

Visada duokite savo vaikui šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Jūsų vaiko gydytojas nustatys vaikui tinkamą dozę. Jūsų vaikas turi toliau vartoti visus savo vaistus, nebent vaiko gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

### Rekomenduojama dozė

2 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė nurodyta lentelėje toliau. Orkambi reikia vartoti ryte ir vakare (su 12 valandų pertrauka) kartu su riebalų turinčiu maistu.

Orkambi tiekiamas skirtingo stiprumo pagal vaiko amžių ir svorį. Patikrinkite, ar Jūsų vaikui buvo skirta reikiama dozė (toliau).

Amžius, svoris	Vaistinis preparatas	Dozė
Nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys mažiau kaip 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulės pakėtyje	Vienas pakėtelis ryte Vienas pakėtelis vakare
Nuo 2 iki 5 metų ir sveriantys 14 kg arba daugiau	Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtyje	Vienas pakėtelis ryte Vienas pakėtelis vakare

**Jeigu Jūsų vaikui nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų sutrikimas**, Jūsų vaiko gydytojui gali reikėti sumažinti Orkambi dozę, nes Jūsų vaiko kepenys nepašalina Orkambi taip greitai, kaip vaikams, kurių kepenų funkcija yra normali.

- **Vidutinio sunkumo kepenų sutrikimai:** dozė gali būti sumažinta kas antrą dieną: du pakėteliai vieną dieną (ryte ir vakare), vienas pakėtelis kitą dieną (tik ryte).
- **Sunkūs kepenų sutrikimai:** dozė gali būti sumažinta iki vieno pakėtelio per parą arba rečiau.

### Vartojimo metodas

Orkambi skirtas vartoti per burną.

Kiekvienas pakėtelis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Galite pradėti duoti savo vaikui Orkambi bet kurią savaitės dieną.

Orkambi davimas Jūsų vaikui

- Laikykite granuliu paketėlį taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
- Švelniai pakratykite paketėlį, kad turinys nusėstų.
- Praplėskite arba prakirpkite paketėlį palei kirpimo liniją.
- Sumaišykite visą paketėlio turinį su vienu šaukšteliu (5 ml) pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio pavyzdžiai gali būti vaisių tyrės, jogurtas su prieskoniais ir pienas arba sultys.
- Sumaišę nedelsdami duokite vaistą vaikui vartoti. Jei tai neįmanoma, duokite vaistą suvartoti per valandą po sumaišymo. Užtikrinkite, kad mišinys būtų suvartotas visas ir nedelsiant.
- Prieš pat duodant vartoti vaistą arba iš karto po to reikia duoti vaikui suvalgyti valgį, kuriame yra riebalų (kai kurie pavyzdžiai pateikiami toliau).

**Vartoti Orkambi kartu su valgiu, kuriame yra riebalų**, svarbu dėl to, kad organizmas pasisavintų reikiamą vaisto kiekį. Valgiuose ir užkandžiuose, kurie rekomenduojami CF gairėse, arba valgiuose, kurie rekomenduojami standartinės mitybos gairėse, yra pakankamai riebalų. Pavyzdžiui, riebalų yra valgiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kito maisto, kuriame yra riebalų, pavyzdžiai yra šie:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokadai, humusas, sojų produktai (tofu);
- maistiniai batonėliai ar gėrimai.

### **Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Orkambi dozę?**

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi Jūsų vaiko vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jūsų vaikui gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

### **Pamiršus duoti vaikui Orkambi**

Duokite praleistą dozę su riebalų turinčiu maistu, jeigu Jūsų vaikas ją turėjo išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, duokite Jūsų vaikui kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima duoti Jūsų vaikui dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Jūsų vaikui nustojus vartoti Orkambi**

Skirkite Orkambi savo vaikui tiek laiko, kiek rekomenduoja Jūsų vaiko gydytojas. Negalima nutraukti vartojimo tol, kol Jūsų vaiko gydytojas nenurodys. Turite toliau duoti vaistą kaip nurodė gydytojas, net jei Jūsų vaikas jaučiasi gerai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šalutinis poveikis, nustatytas vartojant Orkambi ir vien ivakaftorą (vieną iš veikliųjų Orkambi medžiagų), išvardytas toliau, jis gali pasireikšti vartojant Orkambi.

Sunkus Orkambi šalutinis poveikis yra padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, kepenų pažeidimas ir esamos sunkios kepenų ligos pasunkėjimas. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali baigtis mirtimi. Šis sunkus šalutinis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių).

**Iš karto pasakykite Jūsų vaiko gydytojui**, jeigu jam pasireiškė bent vienas iš šių:

- skausmas ar diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito sumažėjimas;
- pykinimas arba vėmimas;
- sumišimas;
- tamsus šlapimas.

### **Kitas šalutinis poveikis**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- kosulys su skrepliais;
- užgulta nosis;
- dusulys;
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- padidėjęs skreplių kiekis;
- pykinimas;
- bendras peršalimas\*;
- svaigulys\*;
- pasikeitęs bakterijų gleivėse tipas\*.

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- krūtinės spaudimas;
- susiaurėję kvėpavimo takai;
- sinusų užburkimas\*;
- nosies užgulimas ar sloga;

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- gerklės skausmas;
- gerklės paraudimas\*;
- išbėrimas;
- dujų kaupimasis žarnyne;
- vėmimas;
- padidėjęs fermento (kreatinfosfokinazės) aktyvumas kraujyje;
- didelis kepenų fermentų aktyvumas, kurį rodo kraujo tyrimas;
- nereguliarios ar skausmingos menstruacijos (mėnesinės);
- ausų skausmas, ausų diskomfortas\*;
- spengimas ausyse\*;
- paraudimas ausies viduje\*;
- vidinės ausies sutrikimas (galvos svaigimo ar sukimosi pojūtis)\*;
- krūties auglys\*.

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- sutrikusios menstruacijos, įskaitant dingusias ar nedažnas mėnesines arba dažnesnę ar gausesnę kraujavimą menstruacijų metu;
- padidėjęs kraujospūdis;
- užgultos ausys\*;
- krūties uždegimas\*;
- krūties padidėjimas vyrams\*;
- spenelių pokyčiai arba skausmas\*.

\*Šalutinis poveikis, nustatytas vartojant vien ivakaftorą.

### Šalutinis poveikis vaikams

Vaikams nustatytas šalutinis poveikis, panašus į nustatytą suaugusiesiems ir paaugliams. Tačiau jaunesniems vaikams dažniau nei suaugusiesiems nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Orkambi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir (arba) paketėlio po „Tinka iki“ ir (arba) „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti Jūsų vaikui nebereikalingus vaistus, klauskite Jūsų vaiko vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Orkambi sudėtis

Veikliosios medžiagos yra lumakaftoras ir ivakaftoras.



Orkambi 100 mg/125 mg granulės pakėtyje:

kiekviename pakėtyje yra 100 mg lumakaftoro ir 125 mg ivakaftoro.

Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtyje:

kiekviename pakėtyje yra 150 mg lumakaftoro ir 188 mg ivakaftoro.

Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė; kroskarmeliozės natrio druska; hipromeliozės acetatas sukcinatas; povidonas (K30) ir natrio laurilsulfatas (žr. 2 skyriuje „Sudėtyje yra natrio“).

**Orkambi išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Orkambi 100 mg/125 mg granulės pakėtyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Orkambi 150 mg/188 mg granulės pakėtyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Granulės tiekiamos pakėteliuose.

- Pakuotėje yra 56 pakėčiai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 pakėčių)

**Registruotojas**

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

**Gamintojas**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Jungtinė Karalystė

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

#### **IV priedas**

**Pagrindas teikti vieną papildomą perregistravimą**

## Pagrindas teikti vieną papildomą perregistravimą

Remiantis duomenimis, gautais po pirmojo registravimo, *CHMP* nuomone, Orkambi naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas, bet reikia atidžiai stebėti šio vaistinio preparato saugumo duomenis dėl toliau nurodytų priežasčių.

- Vykdomas Orkambi poregistracinis saugumo tyrimas (PST), kuriuo siekiama įvertinti ilgalaikį lumakaftoro / ivakaftoro (LUM/IVA) gydymą cistine fibroze (CF) sergantiems pacientams. Atsižvelgiant į tai, kad šis tyrimas priskiriamas 1 kategorijai ir rezultatai yra labai svarbūs naudos ir rizikos įvertinimui, manoma, kad reikia paskirti antrą perregistravimą.
- Duomenų apie ekspoziciją ir duomenų po vaistinio preparato pateikimo į rinką po paskutinių registracijų pacientams vaikams (6-12 metų ir 2-5 metų) nepakanka.
- Planuojama atlikti poregistracinį veiksmingumo tyrimą (angl. *Post-Authorisation Efficacy Study*, PAES), siekiant palyginti ligos progresavimą CF sergantiems vaikams, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems pradedant gydymą Orkambi buvo nuo 2 iki 5 metų, palyginti su ligos progresavimu vienai lygiagrečiai lygiavertei kohortai CF sergančių vaikų, kurie niekada nebuvo gydomi Orkambi, greta išilginės istorinės kohortos. Tikimasi, kad šiuo tyrimu bus patikrintas gydymo Orkambi poveikis klinikinėms baigtims (įskaitant ilgalaikį saugumą) ir ligos progresavimui bei patvirtintos esamos veiksmingumo ir saugumo prielaidos.

Todėl, remiantis Orkambi saugumo duomenimis, *CHMP* padarė išvadą, kad registruotojas per 5 metų laikotarpį turi pateikti papildomą perregistravimo paraišką.