

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lumakaftora (*lumacaftorum*) un 125 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lumakaftora (*lumacaftorum*) un 125 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, ovālas formas tabletes (izmēri 14 × 7,6 × 4,9 mm) ar melnas tintes uzrakstu “1V125” vienā pusē.

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, ovālas formas tabletes (izmēri 14 × 8,4 × 6,8 mm) ar melnas tintes uzrakstu “2V125” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orkambi tabletes ir paredzētas cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Orkambi drīkst izrakstīt tikai ārsti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu *F508del* mutācijas klātbūtni abās *CFTR* gēna alēlēs.

Devas

1. tabula. Devu ieteikumi 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Vecums	Deva	Kopējā dienas deva
No 6 līdz 11 gadiem	2 tabletes lumakaftora 100 mg/ivakaftora 125 mg ik pēc 12 stundām	lumakaftors 400 mg/ ivakaftors 500 mg
12 gadus veci un vecāki	2 tabletes lumakaftora 200 mg/ivakaftora 125 mg ik pēc 12 stundām	lumakaftors 800 mg/ ivakaftors 500 mg

Ārstēšanu pacienti var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Šīs zāles jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Tauskus saturošs ēdiens vai uzskoda jāēd tieši pirms vai uzreiz pēc devas lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas mazāk kā 6 stundas, ieplānotā deva jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacientam jāzina, ka jānogaida līdz nākamajai ieplānotajai devai. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

CYP3A inhibitoru līdztekus lietošana

Ja pacientiem, kas pašlaik lieto Orkambi, tiek sākts CYP3A inhibitoru kurss, tad devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, sākot ārstēšanu pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, pirmajā terapijas nedēļā samaziniet devu līdz vienai tabletei dienā (100 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam; 200 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem), ņemot vērā lumakaftora līdzsvara koncentrācijas indukcijas efektu. Pēc šā perioda jāturpina lietot ieteicamā dienas deva.

Ja ārstēšanu pārtrauc ilgāk par vienu nedēļu un tad atsāk, līdztekus lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, pirmajā terapijas atsākšanas nedēļā samaziniet devu līdz vienai tabletei dienā (100 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam; 200 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem). Pēc šā perioda jāturpina lietot ieteicamā dienas deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas***Nieru darbības traucējumi***

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Piesardzība ir ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 ml/min vai mazāk) vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas): ieteicama devas samazināšana.

Pieredzes zāļu lietošanā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) nav, taču paredzama spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc, izsverot ārstēšanas riskus un ieguvumus, Orkambi piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem samazinātā devā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Informāciju par devu pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem skatīt 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi devas pielāgošanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	Devas pielāgošana	Kopējā dienas deva
Viegli aknu darbības traucējumi (A kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	Deva nav jāpielāgo	<u>Pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam</u> 400 mg lumakaftora + 500 mg ivakaftora <u>12 gadus veciem un vecākiem pacientiem</u> 800 mg lumakaftora + 500 mg ivakaftora
Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	<u>Pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam</u> 2 tabletes 100 mg/125 mg no rīta + 1 tablete 100 mg/125 mg vakarā (pēc 12 stundām) <u>12 gadus veciem un vecākiem pacientiem</u> 2 tabletes 200 mg/125 mg no rīta + 1 tablete 200 mg/125 mg vakarā (pēc 12 stundām)	<u>Pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam</u> 300 mg lumakaftora + 375 mg ivakaftora <u>12 gadus veciem un vecākiem pacientiem</u> 600 mg lumakaftora + 375 mg ivakaftora
Smagi aknu darbības traucējumi (C kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	<u>Pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam</u> 1 tablete 100 mg/125 mg no rīta + 1 tablete 100 mg/125 mg vakarā (pēc 12 stundām) vai samazināta dienas deva <u>12 gadus veciem un vecākiem pacientiem</u> 1 tablete 200 mg/125 mg no rīta + 1 tablete 200 mg/125 mg vakarā (pēc 12 stundām) vai samazināta dienas deva	<u>Pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam</u> 200 mg lumakaftora + 250 mg ivakaftora vai samazināta dienas deva <u>12 gadus veciem un vecākiem pacientiem</u> 400 mg lumakaftora + 250 mg ivakaftora vai samazināta dienas deva

Pediatriskā populācija

Orkambi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pacienti tabletes nedrīkst sakošļāt, sadalīt vai izšķīdināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar CF un heterozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā

Lumakaftors/ivakaftors nav efektīvs pacientiem ar CF un *F508del* mutāciju vienā alēlē, bet mutācijai otrā alēlē vai nu paredzams CFTR produkcijas trūkums, vai arī nav atbildreakcijas uz ivakaftoru *in vitro* (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar CF, kuriem ir vārtu (III klases) mutācija *CFTR* gēnā

Lumakaftors/ivakaftors nav pētīts pacientiem, kam ir vārtu (III klases) mutācija *CFTR* gēnā vienā alēlē, bet otrā alēlē ir *F508del* mutācija vai tās nav. Tā kā ivakaftora iedarbība devu kombinācijā ar lumakaftoru ir ļoti nozīmīgi pavājināta, šie pacienti nedrīkst lietot lumakaftoru/ivakaftoru.

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā (t. i., diskomforts krūtīs, aizdusa, bronhospazma un elpošanas traucējumi) terapijas kursa sākumā ar lumakaftoru/ivakaftoru bija izplatītākie. Būtiskus elpošanas sistēmas traucējumus biežāk novēroja pacientiem ar paredzamo forsētās izelpas tilpumu pirmajā sekundē procentos ($ppFEV_1$) < 40 , un to dēļ zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Klīniskā pieredze par pacientiem ar $ppFEV_1 < 40$ ir ierobežota, un terapijas kursa sākumposmā ieteicama šo pacientu papildu kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem pēc terapijas kursa sākuma ar lumakaftoru/ivakaftoru novērota arī pārejoša FEV_1 samazināšanās. Nav pieredzes par lumakaftora/ivakaftora kursa sākšanu pacientiem ar plaušu slimību saasināšanos, tāpēc kursa sākšana pacientiem ar plaušu slimību saasināšanos nav ieteicama.

Ietekme uz asinsspiedienu

Dažiem ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem novērota asinsspiediena paaugstināšanās. Ārstēšanas laikā visiem pacientiem periodiski jākontrolē asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar progresējušu aknu slimību

Pacientiem ar CF var būt aknu darbības traucējumi, tai skaitā progresējoša aknu slimība. Ir saņemti ziņojumi par aknu darbības pasliktināšanos pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība. Ir saņemti ziņojumi par aknu darbības dekompensāciju, tostarp par letālu aknu mazspēju, pacientiem ar CF, kuriem iepriekš diagnosticēta ciroze ar portālu hipertensiju un kuri lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Lumakaftors/ivakaftors pacientiem ar progresējušu aknu slimību jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja lumakaftors/ivakaftors tiek lietots šiem pacientiem, pēc terapijas kursa sākšanas viņi rūpīgi jākontrolē un deva ir jāsamazina (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā

Bieži saņemti ziņojumi par paaugstinātu transamināžu līmeni pacientiem ar CF, kuri lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Dažos gadījumos šī paaugstināšanās saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās biežāk novērota pediatriiskajiem pacientiem nekā pieaugušiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tā kā nav iespējams izslēgt saistību ar aknu bojājumu, tad aknu funkciju testu (AlAT, AsAT un bilirubīna) izvērtējums ieteicams pirms terapijas kursa ar lumakaftoru/ivakaftoru, ik pēc 3 mēnešiem ārstēšanas pirmajā gadā un pēc tam reizi gadā. Pacientiem ar AlAT, AsAT vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka kontrole.

Ja nozīmīgi paaugstinās AlAT vai AsAT līmenis, bilirubīna līmenim paaugstinoties vai ne (vai nu AlAT, vai AsAT $> 5 \times$ virs augšējās normālā līmeņa robežvērtības [ULN], vai arī AlAT vai AsAT $> 3 \times$ ULN un bilirubīna līmenis $> 2 \times$ ULN, un/vai ir klīniska dzelte), lumakaftora/ivakaftora devu

lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis atrisinās, rūpīgi jāseko rādītājiem laboratorijas testos. Rūpīgi jāizpēta iespējamie cēloņi un rūpīgi jāvēro klīniskā attīstība pacientiem. Pēc transamināžu līmeņa normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A substrāti

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors. Nav ieteicama līdztekus lietošana ar reaģētspējīgiem CYP3A substrātiem vai CYP3A substrātiem ar šauru terapeitisko rādītāju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hormonālos kontracepcijas līdzekļus (iekšķīgi lietojamus, injicējamus, transdermālos, implantējamus u. c.) nedrīkst uzskatīt par efektīvu kontracepcijas metodi, lietojot līdztekus Orkambi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A induktori

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tāpēc spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles [*Hypericum perforatum*]) līdztekus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Piesardzība ir ieteicama, ja lumakaftoru/ivakaftoru lieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Katarakta

Pediatrikās populācijas pacientiem, kas ārstēti ar lumakaftoru/ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā, ziņots par iegūtas lēcu apduļķošanās gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un apstārošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ivakaftoru (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sākot pediatrisko pacientu ārstēšanu ar lumakaftoru/ivakaftoru, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamikā.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Lumakaftora/ivakaftora lietošana nav pēlta pacientiem ar CF, kuriem veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, lietošana nav ieteicama. Informāciju par mijiedarbību ar imūnsistēmas darbības nomācējiem skatīt 4.5. apakšpunktā.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz iedarbību un norādītajām devām, uzskatāms, ka mijiedarbības profils ir vienāds visiem stiprumiem un zāļu formām.

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors, bet ivakaftors ir vājš CYP3A inhibitors, ja lieto monoterapijā. Ir iespējamība, ka citas zāles ietekmē lumakaftora/ivakaftora iedarbību, ja lieto līdztekus, un arī lumakaftors/ivakaftors var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Citu zāļu spēja ietekmēt lumakaftora/ivakaftora iedarbību

CYP3A inhibitori

Lumakaftora/ivakaftora un itrakonazola, kas ir spēcīgs CYP3A inhibitors, līdztekus lietošana neietekmē lumakaftora iedarbību, bet 4,3 reizes pastiprina ivakaftora iedarbību. Lumakaftora indukcijas efekta uz CYP3A dēļ līdzsvara koncentrācijā nav sagaidāms, ka ivakaftora neto iedarbība, ja to lieto līdztekus kādam CYP3A inhibitoram, pārsniedz iedarbību, kāda ir tad, ja to bez lumakaftora ik pēc 12 stundām lieto 150 mg devā, kas ir ivakaftora apstiprinātā deva monoterapijā.

Ja pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tiek sākts CYP3A inhibitoru kurss, tad devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, sākot lumakaftora/ivakaftora kursu pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, deva jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A inhibitoriem, devas pielāgošana netiek ieteikta.

CYP3A induktori

Lumakaftora/ivakaftora un rifampicīna, kas ir spēcīgs CYP3A induktors, līdztekus lietošana minimāli ietekmē lumakaftora iedarbību, taču par 57 % samazina ivakaftora iedarbību (AUC – laukums zem līknes). Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un spēcīgu CYP3A induktoru līdztekus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem, devas pielāgošana netiek ieteikta.

Lumakaftora/ivakaftora spēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

CYP3A substrāti

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors. Ja ivakaftoru lieto monoterapijā, tas ir vājš CYP3A inhibitors. Sagaidāms, ka lumakaftora/ivakaftora kursa tīrā iedarbība ir spēcīga CYP3A indukcija. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un CYP3A substrātu līdztekus lietošana var pavājināt šo substrātu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

P-gp substrāti

Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka lumakaftoram ir potenciāls gan inhibēt, gan inducēt P-gp. Turklāt klīniskā pētījumā par ivakaftoru monoterapijā pierādīts, ka ivakaftors ir vājš P-gp inhibitors. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un P-gp substrātu (piemēram, digoksīna) līdztekus lietošana var mainīt šo substrātu iedarbību.

CYP2B6 un CYP2C substrāti

Mijiedarbība ar CYP2B6 un CYP2C substrātiem nav pētīta *in vivo*. Pētījumi *in vitro* liecina, ka lumakaftoram ir potenciāls inducēt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19; tomēr *in vitro* novērota arī CYP2C8 un CYP2C9 inhibīcija. Turklāt dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora līdztekus lietošana var mainīt (t. i., pastiprināt vai pavājināt) CYP2C8 un CYP2C9 substrātu iedarbību, pavājināt CYP2C19 substrātu iedarbību un būtiski pavājināt CYP2B6 substrātu iedarbību.

Lumakaftora/ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

Eksperimenti *in vitro* liecina, ka lumakaftors ir krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) substrāts. Orkambi līdztekus lietošana zālēm, kas inhibē BCRP, var palielināt lumakaftora koncentrāciju plazmā. Lumakaftors inhibē organisko anjonu transportieri (OAT) 1 un 3. Lumakaftors un ivakaftors ir BCRP inhibitori. Orkambi līdztekus lietošana zālēm, kas ir substrāti OAT1/3 un BCRP transportēšanai, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Lumakaftors un ivakaftors nav OATP1B1, OATP1B3 un organiskā katjonu transportiera (*organic cation transporter* – OCT) 1 un 2 inhibitori. Ivakaftors nav OAT1 un OAT3 inhibitors.

Konstatētā un cita iespējami nozīmīgā mijiedarbība

3. tabulā apkopota informācija par konstatēto vai paredzamo lumakaftora/ivakaftora ietekmi uz citu zāļu iedarbību vai citu zāļu ietekmi uz lumakaftora/ivakaftora iedarbību. 3. tabulā apkopotā informācija lielākoties iegūta no pētījumiem *in vitro*. Ieteikumus, kas sniegti 3. tabulas ailē “Klīniskais komentārs”, pamato mijiedarbības pētījumu dati, klīniskais nozīmīgums vai paredzamā mijiedarbība eliminācijas ceļu dēļ. Vispirms norādīta mijiedarbība ar vislielāko klīnisko nozīmību.

3. tabula. Konstatētā un cita iespējami nozīmīgā mijiedarbība – ieteikumi par devām lumakaftora/ivakaftora lietošanai ar citām zālēm

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Klīniski visnozīmīgākās līdztekus lietojamās zāles		
Pretalerģijas līdzekļi: montelukasts	↔ LUM, IVA ↓ montelukasts Tāpēc ka LUM inducē CYP3A/2C8/2C9	Montelukasta devu pielāgošana netiek ieteikta. Ja līdztekus lieto lumakaftoru/ivakaftoru, saprātīgā apmērā jāveic klīniska kontrole. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt montelukasta iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
feksofenadīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ feksofenadīns Iespējamās P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Vēlamās klīniskās iedarbības dēļ, iespējams, jāpielāgo feksofenadīna deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt feksofenadīna iedarbību.
Antibiotikas: klaritromicīns, telitromicīns	↔ LUM ↑ IVA Jo klaritromicīns, telitromicīns inhibē CYP3A ↓ klaritromicīns, telitromicīns Jo LUM inducē CYP3A	Ja klaritromicīnu vai telitromicīnu izraksta pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tad lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta. Ja pacientiem, kas pašlaik lieto klaritromicīnu vai telitromicīnu, sāk lumakaftora/ivakaftora kursu, terapijas pirmajā nedēļā lumakaftora/ivakaftora deva jāsamazina līdz vienai tabletei dienā. Jāapsver alternatīvs variants šīm antibiotikām, piemēram, azitromicīns. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt klaritromicīna un telitromicīna iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
Efekts	Klīniskais komentārs	
eritromicīns	↔ LUM ↑ IVA Jo eritromicīns inhibē CYP3A	Līdztekus lietojot eritromicīnu, lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.
	↓ eritromicīns Jo LUM inducē CYP3A	Jāapsver alternatīva eritromicīnam, piemēram, azitromicīns. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt eritromicīna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
Pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	↔ LUM ↓ IVA Jo šie pretkrampju līdzekļi inducē CYP3A	
	↓ karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo pretkrampju līdzekļu līdztekus lietošana. Ivakaftora un pretkrampju līdzekļa iedarbība var nozīmīgi pavājināties, un tas var samazināt abu aktīvo vielu efektivitāti.
Pretsēnīšu līdzekļi: itrakonazols*, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols	↔ LUM ↑ IVA Jo šie pretsēnīšu līdzekļi inhibē CYP3A	Ja šos pretsēnīšu līdzekļus izraksta pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tad lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.
	↓ itraconazols, ketokonazols, vorikonazols Jo LUM inducē CYP3A	Ja pacientiem, kas pašlaik lieto šos pretsēnīšu līdzekļus, sāk lumakaftora/ivakaftora kursu, terapijas pirmajā nedēļā lumakaftora/ivakaftora deva jāsamazina līdz vienai tabletei dienā.
	↓ posakonazols Jo LUM inducē UGT	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo pretsēnīšu līdzekļu līdztekus lietošana. Pacienti rūpīgi jākontrolē uz vienlaidu sēnīšu infekcijām, ja šādas zāles ir nepieciešamas. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo pretsēnīšu līdzekļu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
Efekts	Klīniskais komentārs	
<p>flukonazols</p> <p>↔ LUM ↑ IVA Jo flukonazols inhibē CYP3A</p> <p>↓ flukonazols LUM indukcijas dēļ flukonazols neizmainītu zāļu veidā izvadās galvenokārt caur nierēm; tomēr ar spēcīgiem induktoriem novērota pieticīga flukonazola iedarbības pavājināšanās.</p>	<p>Līdztekus lietojot flukonazolu, lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.</p> <p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka flukonazola deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt flukonazola iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>	
<p>Pretiekaisuma līdzekļi: ibuprofēns</p> <p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofēns Jo LUM inducē CYP3A/2C8/2C9</p>	<p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka ibuprofēna deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt ibuprofēna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>	
<p>Līdzekļi pret mikobaktērijām: rifabutīns, rifampicīns*, rifapentīns</p> <p>↔ LUM ↓ IVA Jo šie līdzekļi pret mikobaktērijām inducē CYP3A</p> <p>↓ rifabutīns Jo LUM inducē CYP3A</p> <p>↔ rifampicīns, rifapentīns</p>	<p>Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo līdzekļu pret mikobaktērijām līdztekus lietošana. Ivakaftora iedarbība būs pavājināta, un tas var samazināt lumakaftora/ivakaftora efektivitāti.</p> <p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka rifabutīna deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt rifabutīna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>	

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Benzodiazepīni: midazolāms, triazolāms	↔ LUM, IVA ↓ midazolāms, triazolāms Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo benzodiazepīnu līdztekus lietošana. Lumakaftors/ivakaftors pavājinās midazolāma un triazolāma iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Hormonālie kontracepcijas līdzekļi: etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni	↓ etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni Jo LUM inducē CYP3A/UGT	Hormonālos kontracepcijas līdzekļus (iekšķīgi lietojamus, injicējamus, transdermālos, implantējamus u. c.) nedrīkst uzskatīt par efektīvu kontracepcijas metodi, ja līdztekus lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Imūnsistēmas darbības nomācēji: ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms (izmanto pēc orgānu transplantācijas)	↔ LUM, IVA ↓ ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo imūnsistēmas darbības nomācēju līdztekus lietošana. Lumakaftors/ivakaftors pavājinās šo imūnsistēmas darbības nomācēju iedarbību, un tas var samazināt šo imūnsistēmas darbības nomācēju efektivitāti. Lumakaftora/ivakaftora lietošana pacientiem pēc orgānu transplantācijas nav pēģināta.
Protonu sūkņa inhibitori: esomeprazols, lansoprazols, omeprazols	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazols, lansoprazols, omeprazols Jo LUM inducē CYP3A/2C19	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo protonu sūkņa inhibitoru deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo protonu sūkņa inhibitoru iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Augu valsts līdzekļi: asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Jo asinszāle inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un asinszāles līdztekus lietošana. Ivakaftora iedarbība būs pavājināta, un tas var samazināt lumakaftora/ivakaftora efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Citas klīniski nozīmīgas līdztekus lietojamās zāles		
Antiaritmīki: digoksīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ digoksīns Potenciālas P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā, bet vēlamā klīniskā efekta labad jātitrē deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt digoksīna iedarbību.
Antikoagulanti: dabigatrāns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ dabigatrāns Iespējamās P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Ja lieto līdztekus lumakaftoram/ivakaftoram, jāizvēlas pienācīgs klīniskās uzraudzības veids. Vēlamās klīniskās iedarbības dēļ, iespējams, jāpielāgo dabigatrāna deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt dabigatrāna iedarbību.
varfarīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ varfarīns LUM potenciāli inducē vai inhibē CYP2C9	Ja nepieciešama varfarīna un lumakaftora/ivakaftora līdztekus lietošana, jākontrolē starptautiskais normalizētais koeficients (<i>international normalised ratio</i> – INR). Lumakaftors/ivakaftors var mainīt varfarīna iedarbību.
Antidepresanti: citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns	↔ LUM, IVA ↓ citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns Jo LUM inducē CYP3A/2C19	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo antidepresantu deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo antidepresantu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
bupropions	↔ LUM, IVA ↓ bupropions Jo LUM inducē CYP2B6	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka bupropiona deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt bupropiona iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
Kortikosteroīdi, sistēmiskie: metilprednizolons, prednizons	↔ LUM, IVA ↓ metilprednizolons, prednizons Jo LUM inducē CYP3A	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo sistēmisko kortikosteroīdu deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt metilprednizolona un prednizona iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
H2 blokatori: ranitidīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ ranitidīns Potenciālas P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga ranitidīna devas pielāgošana. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt ranitidīna iedarbību.
Perorāli lietojamie hipoglikemizējošie līdzekļi: repaglinīds	↔ LUM, IVA ↓ repaglinīds Jo LUM inducē CYP3A/2C8	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka repaglinīda deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt repaglinīda iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.

Piezīme. ↑ = pastiprina iedarbību, ↓ = pavājina iedarbību, ↔ = bez izmaiņām; LUM = lumakaftors; IVA = ivakaftors.

* Pēc klīniskiem mijiedarbības pētījumiem. Jebkāda cita mijiedarbība ir prognozējama.

Pseudopozitīvs THC urīnā testa rezultāts

Ir saņemti ziņojumi par pseudopozitīviem urīna testu rezultātiem tetrahidrokanabinola (THC) skrīningam pacientiem, kas lieto Orkambi. Rezultātu pārbaudei jāapsver alternatīvas apstiprinošas metodes izmantošana.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lumakaftora/ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par lumakaftoru un ivakaftoru neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar attīstības un reproduktīvo toksicitāti, ievērojot to, ka efekti tika aprakstīti par ivakaftoru tikai mātišķām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no lumakaftora/ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar lumakaftoru/ivakaftoru.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lumakaftors un/vai ivakaftors un metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina, ka žurku mātiņu pienā laktācijas periodā izdalās gan lumakaftors, gan ivakaftors. Tādējādi nav iespējams izslēgt riskus zīdaiņim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar lumakaftoru/ivakaftoru, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Dati par lumakaftora un/vai ivakaftora iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Lumakaftors neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus. Ivakaftors pasliktināja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivakaftors, kas ir viena no Orkambi aktīvajām sastāvdaļām, maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ivakaftors var radīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kam rodas reibonis, Orkambi lietošanas laikā jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija aizdusa (14,0 %, salīdzinot ar 7,8 % placebo grupā), caureja (11,0 %, salīdzinot ar 8,4 % placebo grupā) un slikta dūša (10,2 %, salīdzinot ar 7,6 % placebo grupā).

Būtiskas blakusparādības bija izmaiņas aknu un žults izvades sistēmas rādītājos, t. i., transamināžu līmeņa paaugstināšanās, holestātisks hepatīts un aknu encefalopātija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas identificētas 24 nedēļas ilgajos ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (1. un 2. izpēte) 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem un 24 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (7. izpēte) ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā, apkopotas 4. tabulā un sakārtotas pa orgānu sistēmu klasēm un pēc biežuma. 4. tabulā apkopotas arī blakusparādības, kas novērotas pēc ivakaftora lietošanas monoterapijā. Blakusparādības sakārtotas pēc MedDRA biežuma klasifikācijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Blakusparādības ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētiem pacientiem un ar vienu pašu ivakaftoru ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	ļoti bieži	Nazofaringīts*
	bieži	Augšējo elpceļu infekcija, rinīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	Hipertensija
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis*
	retāk	Aknu encefalopātija†
Ausu un labirinta bojājumi	bieži	Sāpes ausī*, diskomforts ausī*, tinīts*, bungādiņas hiperēmija*, vestibulārs traucējums*
	retāk	Aizlikta auss*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	ļoti bieži	Aizlikts deguns, aizdusa, produktīvs klepus, pastiprināta krēpu veidošanās
	bieži	Elpošanas traucējumi, orofaringeālas sāpes, aizlikti deguna blakusdobumi*, rinoreja, rīkles apsārtums*, bronhospazma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	Sāpes vēderā*, sāpes vēdera augšdaļā, caureja, slikta dūša
	bieži	Gāzu uzkrāšanās, vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	bieži	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās
	retāk	Holestātisks hepatīts‡
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	Izsitumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	bieži	Neregulāra menstruācija, dismenoreja, metrorāģija, veidojumi krūšu dziedzeros*
	retāk	Menorāģija, amenoreja, polimenoreja, krūšu dziedzeru iekaisums*, ginekomastija*, krūšu galu izmaiņas*, sāpes krūšu galos*, oligomenoreja
Izmeklējumi	ļoti bieži	Baktērijas krēpu uzņēmumā*
	bieži	Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
	retāk	Asinsspiediena paaugstināšanās

* Blakusparādības un to sastopamības biežums, kāds klīniskajos pētījumos novērots pacientiem, kas monoterapijā lietoja ivakaftoru

† 1 pacientam no 738

‡ 2 pacientiem no 738

Drošuma dati par 1029 vismaz 12 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā, kuri ar lumakaftoru/ivakaftoru līdz papildu 96 nedēļām ārstēti ilgtermiņa drošuma un efektivitātes apvērstajā pētījumā (3. izpētē), bija līdzīgi datiem no 24 nedēļas ilgajiem ar placebo kontrolētajiem pētījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā

1. un 2. izpētē maksimālā transamināžu (ALAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija attiecīgi 0,8 %, 2,0 % un 5,2 % ar lumakaftoru/ivakaftoru un 0,5 %, 1,9 % un 5,1 % ar placebo ārstēto pacientu. Ar transamināžu līmeni saistīto blakusparādību sastopamība bija attiecīgi 5,1 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu un 4,6 % grupā, kas lietoja placebo. Septiņiem pacientiem, kas lietoja lumakaftoru/ivakaftoru, bija ar aknām saistītas būtiskas nevēlamās blakusparādības ar paaugstinātu transamināžu līmeni, no tiem 3 gadījumos ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc lumakaftora/ivakaftora lietošanas pārtraukšanas visiem pacientiem rādītāji aknu funkcijas testos atgriezās sākuma līmenī vai būtiski uzlabojās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No 7 pacientiem ar iepriekš diagnosticētu cirozi un/vai portālu hipertensiju, kuri ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos lietoja lumakaftoru/ivakaftoru, aknu darbības pasliktināšanās ar paaugstinātu AlAT, AsAT, bilirubīna līmeni un aknu encefalopātiju tika novērota vienam pacientam. Tas notika pirmajās 5 dienās kopš devu lietošanas sākuma un atrisinājās pēc lumakaftora/ivakaftora lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par aknu darbības dekompensāciju, tostarp par letālu aknu mazspēju, pacientiem ar CF, kuriem iepriekš diagnosticēta ciroze ar portālu hipertensiju un kurus ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

1. un 2. izpētē blakusparādību sastopamības biežums elpceļos (t. i., diskomforts krūtīs, aizdusa, bronhospazma un elpošanas traucējumi) bija 26,3 % pacientu lumakaftora/ivakaftora grupā, salīdzinot ar 17,0 % pacientu placebo grupā. Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk tika konstatētas pacientiem ar zemāku FEV₁ rādītāju pirms ārstēšanas. Apmēram trīs ceturtdaļas traucējumu sākās ārstēšanas pirmajā nedēļā, un lielākajai daļai pacientu tie atrisinājās, nepārtraucot devu lietošanu. Smaguma pakāpe vairākumam nevēlamo blakusparādību bija viegla līdz vidēji smaga, tās nebija būtiskas un to dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

24 nedēļas ilgā atklātā 3.b fāzes klīniskajā pētījumā (5. izpēte) 46 pacientiem, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki un kuriem bija progresējusi plaušu slimība (ppFEV₁ < 40) [sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ 29,1 (diapazons: no 18,3 līdz 42,0)], nevēlamo blakusparādību elpošanas sistēmā sastopamība bija 65,2 %. 28 pacientu apakšgrupā, kuriem sākumā deva pilnu lumakaftora/ivakaftora devu (2 tabletes ik pēc 12 stundām), sastopamība bija 71,4 %, bet 18 pacientiem, kuriem sākumā deva samazinātu lumakaftora/ivakaftora devu (1 tablete ik pēc 12 stundām ne ilgāk par 2 nedēļām, pēc tam devu palielināja līdz pilnai devai), sastopamība bija 55,6 %. No pacientiem, kuriem sākumā deva pilnu lumakaftora/ivakaftora devu, vienam pacientam bija būtiska nevēlamā blakusparādība elpošanas sistēmā, trīs pacientiem pēc tam devu samazināja, bet trīs pacientiem ārstēšanu pārtrauca. Pacientiem, kuriem sākumā deva pusi devas, būtiskas nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā nenovēroja, devu nesamazināja vai zāļu lietošanu nepārtrauca (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Menstruālā cikla traucējumi

1. un 2. izpētē kombinētu menstruālā cikla traucējumu (amenoreja, dismenoreja, menorāģija, neregulāra menstruācija, metrorāģija, oligomenoreja un polimenoreja) sastopamība bija 9,9 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacienšu un 1,7 % ar placebo ārstēto pacienšu. Šie menstruālā cikla traucējumi biežāk izpaudās pacienšu apakšgrupā, kas lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (25,0 %), nevis pacientēm, kas hormonālos kontracepcijas līdzekļus nelietoja (3,5 %) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Smaguma pakāpe vairākumam reakciju bija viegla līdz vidēji smaga, un tās nebija būtiskas. Ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacienšu grupā apmēram divas trešdaļas šo reakciju izzuda, un vidējais ilgums bija 10 dienas.

Paaugstināts asinsspiediens

1. un 2. izpētē ar paaugstinātu asinsspiedienu saistītas blakusparādības (piemēram, hipertensija, asinsspiediena paaugstināšanās) ziņotas 0,9 % (7/738) ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu un nevienam pacientam, kas saņēma placebo.

Pacientiem, kas ārstēti ar lumakaftoru/ivakaftoru (sākotnējais vidējais rādītājs – 114 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais asinsspiediens), vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju paaugstinājās attiecīgi par maksimāli 3,1 mmHg un 1,8 mmHg. Pacientiem, kas saņēma placebo (sākotnējais vidējais rādītājs – 114 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais asinsspiediens), vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju paaugstinājās attiecīgi par maksimāli 0,9 mmHg un 0,9 mmHg.

Pacientu īpatsvars, kam vismaz divos gadījumos novēroja sistolisko asinsspiedienu > 140 mmHg vai diastolisko asinsspiedienu > 90 mmHg, bija attiecīgi 3,4 % un 1,5 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 1,6 % un 0,5 % pacientu placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošuma datus novērtēja par 60 pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem (8. izpēte), 161 pacientu vecumā no 6 līdz 11 gadiem (6. un 7. izpēte) un 194 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ir CF un homozigota *F508del* mutācija un kuri klīniskajos pētījumos lietoja lumakaftoru/ivakaftoru. Pacientus vecumā no 12 līdz 17 gadiem iekļāva 1. un 2. izpētē.

Drošuma profils šiem pediatriskajiem pacientiem parasti atbilst pieaugušajiem pacientiem konstatētajam.

96 nedēļas ilgā apvērsta pagarinājuma pētījumā 57 vismaz 2 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā iegūtie ilgtermiņa drošuma dati parasti atbilda datiem no 24 nedēļas ilgā iepriekšējā pētījuma pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam (8. izpēte) un drošuma datiem pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam.

96 nedēļas ilgā apvērsta pagarinājuma pētījumā 239 vismaz 6 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā (9. izpēte) iegūtie ilgtermiņa drošuma dati parasti atbilda datiem no 24 nedēļas ilgajiem iepriekšējiem pētījumiem pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam (6. izpēte un 7. izpēte).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam

Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā

24 nedēļas ilgajā atklātajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā 58 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (6. izpēte) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija 5,3 %, 8,8 % un 19,3 %. Nevienam pacientam kopējā bilirubīna līmenis nebija > 2 x ULN. Lumakaftora/ivakaftora devu lietošanu saglabāja vai pēc pārtraukšanas sekmīgi atsāka visiem pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni, izņemot 1 pacientu, kurš ārstēšanos pārtrauca pavisam.

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā 204 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (7. izpēte) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija 1,0 %, 4,9 % un 12,6 % lumakaftora/ivakaftora grupā un 2,0 %, 3,0 % un 7,9 % placebo grupā. Nevienam pacientam kopējā bilirubīna līmenis nebija > 2 x ULN. Divi pacienti lumakaftora/ivakaftora grupā un divi pacienti placebo grupā transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ ārstēšanos pārtrauca pavisam.

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

24 nedēļas ilgajā atklātajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (6. izpēte) 58 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ bija 91,4) blakusparādību sastopamības biežums elpceļos bija 6,9 % (4/58).

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (7. izpēte) pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ bija 89,8) blakusparādību sastopamības biežums elpceļos bija 18,4 % lumakaftora/ivakaftora grupā un 12,9 % placebo grupā. Terapijas kursa sākumā ppFEV₁ samazināšanos novēroja virknē spirometrijas mērījumu pēc devas lietošanas. Absolūtās izmaiņas 4–6 stundas pēc devas lietošanas, salīdzinot ar stāvokli pirms devas lietošanas, lumakaftora/ivakaftora grupā bija -7,7 1. dienā un -1,3 15. dienā. Pēc devas lietošanas radies samazinājums izzuda līdz 16. nedēļai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret lumakaftora/ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, piemēram, pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole un klīniskā stāvokļa novērošana.

Konstatētās nevēlamās blakusparādības ar palielinātas sastopamības rādītāju $\geq 5\%$ periodā, kad lietota deva, kas pārsniedz terapeitisko devu, salīdzinot ar terapeitisku devu lietošanas periodu, bija galvassāpes, vispārēji izsitumi un paaugstināts transamināžu līmenis.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R07AX30

Darbības mehānisms

CFTR proteīns ir hlorīda kanāls uz epitēlija šūnu virsmas vairākos orgānos. *F508del* mutācija daudzveidīgi ietekmē CFTR proteīnu, galvenokārt radot bojājumu šūnu apstrādē un transportā, un tas samazina CFTR daudzumu uz šūnu virsmas. Nelielajam daudzumam *F508del*-CFTR, kas sasniedz šūnas virsmu, atvērta kanāla varbūtība ir niecīga (bojāti kanāla vārti). Lumakaftors ir CFTR labotājs, kas darbojas tieši uz *F508del*-CFTR, lai uzlabotu šūnu apstrādi un transportu, tādējādi palielinot funkcionējošu CFTR daudzumu uz šūnu virsmas. Ivakaftors ir CFTR pastiprinātājs, kas veicina pastiprinātu hlorīda transportu, palielinot CFTR proteīnu atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus) uz šūnu virsmas. Lumakaftora un ivakaftora kombinētais efekts ir palielināts *F508del*-CFTR daudzums un pastiprināta funkcionēšana uz šūnu virsmas, kas attiecīgi pastiprina hlorīda jonu transportu. Precīzais mehānisms, kā lumakaftors uzlabo *F508del*-CFTR šūnu apstrādi un transportu un kā ivakaftors pastiprina *F508del*-CFTR, nav zināms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīda līmeni sviedros

Izmaiņas hlorīda līmenī sviedros kā atbildreakcija uz tikai lumakaftoru vai tā kombināciju ar ivakaftoru 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF tika novērtētas dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 2. fāzes klīniskajā izpētē. Šajā izpētē 10 pacienti (ar homozigotu *F508del*-CFTR mutāciju) vispirms 28 dienas ik pēc 12 stundām lietoja tikai lumakaftoru 400 mg, pēc tam vēl 28 dienas tika pievienots ivakaftors 250 mg lietošanai ik pēc 12 stundām, bet 25 pacienti (ar homozigotu vai heterozigotu *F508del*) devu lietošanu pabeidza ar placebo. Terapijas iedarbības atšķirība starp tikai lumakaftoru 400 mg reizi 12 stundās un placebo, kas novērtēta kā vidējās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 28. dienai, bija statistiski nozīmīga: $-8,2$ mmol/l (95 % TI: $-14, -2$). Terapijas iedarbības atšķirība starp lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg kombināciju reizi 12 stundās un placebo, kas novērtēta kā vidējās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 56. dienai, bija statistiski nozīmīga: -11 mmol/l (95 % TI: $-18, -4$).

7. izpētē (skatīt sadaļu "Klīniskā efektivitāte un drošums") pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar homozigotu *F508del*-CFTR mutāciju terapijas iedarbības atšķirība (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība) hlorīda līmenī sviedros absolūtajās izmaiņās 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo, bija $-24,9$ mmol/l (nominālā P vērtība $< 0,0001$). Terapijas iedarbības atšķirība (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība) hlorīda līmenī sviedros vidējās absolūtajās izmaiņās 15. dienā un 4. nedēļā, salīdzinot ar placebo, bija $-20,8$ mmol/l (95 % TI: $-23,4, -18,2$; nominālā P vērtība $< 0,0001$).

FEV₁ izmaiņas

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā 2. fāzes izpētē 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF novērtēja arī izmaiņas ppFEV₁ rādītājā kā atbildreakciju uz tikai lumakaftoru vai tā kombināciju ar ivakaftoru. Terapijas iedarbības atšķirība starp tikai 400 mg lumakaftora reizi 12 stundās un placebo,

kas novērtēta kā vidējās absolūtās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā, no sākumstāvokļa līdz 28. dienai bija -4,6 procentpunkti (95 % TI: -9,6, 0,4), no sākumstāvokļa līdz 56. dienai bija 4,2 procentpunkti (95 % TI: -1,3, 9,7), bet no 28. dienas līdz 56. dienai (pēc ivakaftora pievienošanas lumakaftora monoterapijai) – 7,7 procentpunkti (95 % TI: 2,6, 12,8; statistiski nozīmīgi).

Sirdsdarbības frekvences palēnināšanās

24 nedēļas ilgajos ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos maksimālo vidējās sirdsdarbības frekvences palēnināšanos par 6 sitieniem minūtē (sit./min) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju novēroja 1. dienā un 15. dienā apmēram 4–6 stundas pēc devas lietošanas. Pēc 15. dienas sirdsdarbības frekvenci laika posmā pēc devas lietošanas šajos pētījumos nekontrolēja. No 4. nedēļas vidējās sirdsdarbības frekvences izmaiņas pirms devas lietošanas bija no 1 līdz 2 sit./min zem sākotnējā rādītāja ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem. Pacientu ar sirdsdarbības frekvences vērtībām < 50 sit./min procentuālā attiecība ārstēšanas laikā bija 11 % pacientu lumakaftora/ivakaftora grupā, salīdzinot ar 4,9 % pacientu placebo grupā.

Sirds elektrofizioloģija

Nekādas nozīmīgas izmaiņas QTc intervālā vai asinsspiedienā netika novērotas pilnvērtīgā QT klīniskajā pētījumā, izvērtējot 600 mg lumakaftora vienreiz dienā/250 mg ivakaftora reizi 12 h un 1000 mg lumakaftora vienreiz dienā/450 mg ivakaftora reizi 12 h.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izpētes 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF un homozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā
Lumakaftors/ivakaftors pacientiem ar CF un homozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā tika novērtēts divās randomizētās, dubultmaskētās, ar placebo kontrolētās klīniskajās izpētēs par 1108 klīniski stabiliem pacientiem ar CF, no kuriem 737 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās un lietoja lumakaftoru/ivakaftoru. Abās izpētēs pacienti attiecībā 1:1:1 tika iedalīti šādās grupās: lumakaftors 600 mg vienreiz dienā/ivakaftors 250 mg reizi 12 stundās, lumakaftors 400 mg reizi 12 stundās/ivakaftors 250 mg reizi 12 stundās vai placebo. Pētāmās zāles pacienti 24 nedēļas lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu, kā arī lietoja citus viņiem izrakstītos CF terapijas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, dornāzi alfa un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu). Pacienti no šīm izpētēm bija piemēroti iekļaušanai maskētā pagarinājuma pētījumā.

1. izpētē novērtēja 549 pacientus ar CF, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums 25,1 gads), ar paredzamo FEV₁ procentos (ppFEV₁) sijājošajā atlasē 40–90 (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 60,7 [diapazons: no 31,1 līdz 94,0]). 2. izpētē novērtēja 559 pacientus, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums 25,0 gadi) ar ppFEV₁ sijājošajā atlasē 40–90 (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 60,5 [diapazons: no 31,3 līdz 99,8]). Tika izslēgti pacienti, kam anamnēzē bija tādu organismu kā *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus* koloniju veidošanās vai kam bijuši patoloģiski rādītāji 3 vai vairāk aknu funkcijas testos (AlAT, AsAT, AP, GGT līmenis $\geq 3 \times$ ULN vai kopējā bilirubīna līmenis $\geq 2 \times$ ULN).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā. Citi efektivitātes mainīgie mērķa kritēriji bija relatīvās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa, absolūtās ķermeņa masas indeksa (KMI) izmaiņas no sākumstāvokļa, absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa cistiskās fibrozes anketas elpošanas sistēmas sadaļā (CFQ-R), to pacientu proporcijā, kuru relatīvās izmaiņas no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā ir ≥ 5 %, un plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits (apkopojot arī tos, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā vai antibiotiku intravenoza ievade) 24 nedēļās.

Abās izpētēs lumakaftora/ivakaftora lietošanas iznākums bija statistiski nozīmīgs uzlabojums ppFEV₁ rādītājā (5. tabula). Vidējais uzlabojums ppFEV₁ rādītājā bija straujš sākumā (15. diena) un turpinājās viscaur ārstēšanas 24 nedēļu periodā. 15. dienā terapijas iedarbības atšķirība starp lumakaftoru 400 mg/ivakaftoru 250 mg reizi 12 stundās un placebo vidējās absolūtās izmaiņās (95 % TI) no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā bija 2,51 procentpunkts apvienotajā 1. un 2. izpētē (P < 0,0001). Uzlabojums ppFEV₁ rādītājos tika novērots neatkarīgi no vecuma, slimības smaguma pakāpes, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona. Lumakaftora/ivakaftora 3. fāzes izpētēs iekļāva 81 pacientu ar

sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītāju < 40. Terapijas iedarbības atšķirība šajā apakšgrupā bija salīdzināma ar to, kāda novērota pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju ≥ 40. Terapijas iedarbības atšķirība 24. nedēļā apvienotajā 1. un 2. izpētē starp lumakaftoru 400 mg/ivakaftoru 250 mg reizi 12 stundās un placebo vidējās absolūtajās izmaiņās (95 % TI) no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītāja bija 3,39 procentpunkti (P = 0,0382) pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju < 40 un 2,47 procentpunkti (P < 0,0001) pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju ≥ 40.

5. tabula. Primāro un galveno sekundāro rezultātu kopsavilkums 1. izpētē un 2. izpētē*

		1. izpēte		2. izpēte		Apvienotā (1. izpēte un 2. izpēte)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 369)
Absolūtās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā (procentpunktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	Izmaiņas grupas ietvaros	-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)
Relatīvās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā (%)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	Izmaiņas grupas ietvaros	-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)
Absolūtās KMI izmaiņas 24. nedēļā (kg/m²)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Izmaiņas grupas ietvaros	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)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā 24. nedēļā (punktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Izmaiņas grupas ietvaros	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)
Pacientu proporcija ar ≥ 5 % relatīvajām izmaiņām ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Varbūtību attiecība	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits 24 nedēļās	Gadījumu skaits (proporcija 48 nedēļās)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Proporciju attiecība	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Katrā no pētījumiem hierarhiska testēšanas procedūra par primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem katrai aktīvās terapijas grupai tika veikta, salīdzinot ar placebo grupu; katrā posmā P ≤ 0,0250, statistiskā nozīmīguma dēļ arī visos iepriekšējos testos tika pieprasīta atbilde šim nozīmīguma līmenim.

† Norāda statistisko nozīmīgumu, kas apstiprināts hierarhiskā testēšanas procedūrā.

Pacientu proporcija, kam nesaasinājās plaušu slimība, 24. nedēļā nozīmīgi lielāka bija pacientu grupā, ko ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru, salīdzinot ar placebo grupu. Apvienotajā analīzē saasinājumu proporciju attiecība 24 nedēļās pacientu grupā, ko ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru (lumakaftors 400 mg/ivakaftors 250 mg reizi 12 h; n = 369), bija 0,61 (P < 0,0001), uzrādot 39 % samazinājumu salīdzinājumā ar placebo. Gadījumu koeficients gadā, gadu attiecinot uz 48 nedēļām, bija 0,70 lumakaftora/ivakaftora grupā un 1,14 placebo grupā. Ārstēšana ar lumakaftoru/ivakaftoru nozīmīgi samazināja saasinājumu attīstības risku, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā: par 61 %, salīdzinot ar placebo (proporciju attiecība = 0,39, P < 0,0001; gadījumu koeficients 48 nedēļās 0,17 lumakaftora/ivakaftora grupai un 0,45 placebo grupai), un par 56 % samazināja saasināšanās gadījumu skaitu, kad nepieciešama intravenoza antibiotiku ievade (proporciju attiecība = 0,44, P < 0,0001;

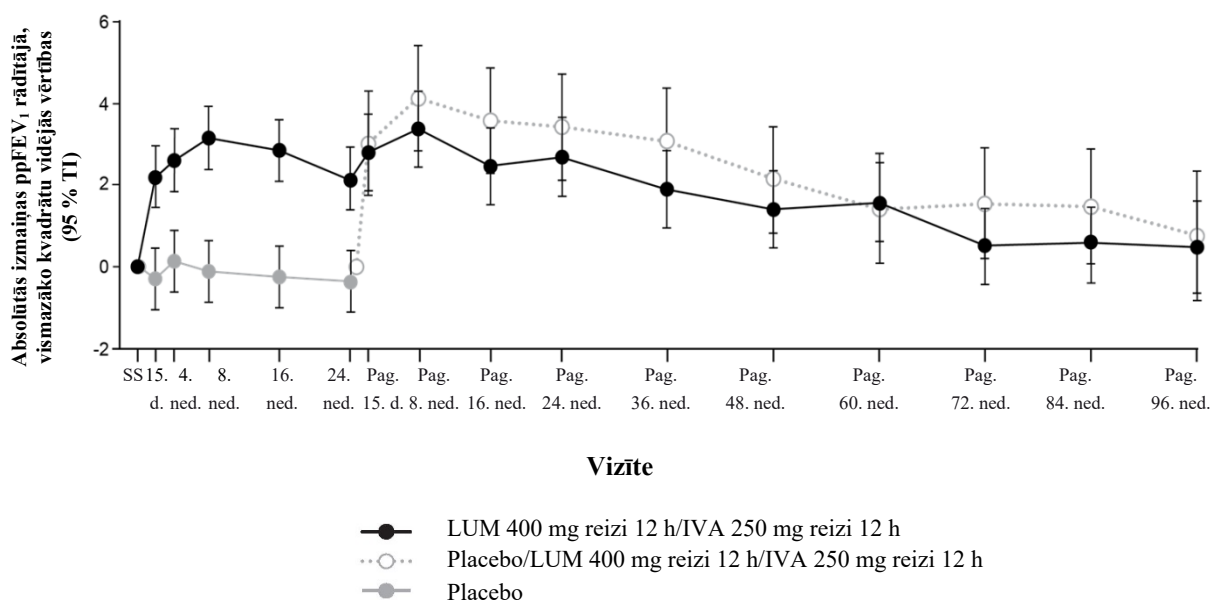
gadījumu koeficients 48 nedēļās 0,25 lumakaftora/ivakaftora grupai un 0,58 placebo grupai). Šie rezultāti netika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem testēšanas hierarhijas ietvaros atsevišķiem pētījumiem.

Ilgtermiņa drošuma un efektivitātes apvērsta pētījums

3. izpēte bija 3. fāzes, paralēlu grupu, daudzcentru, apvērsta pagarinājuma pētījums pacientiem ar CF, kur iekļāva vismaz 12 gadus vecus pacientus no 1. izpētes un 2. izpētes. Šis pagarinājuma pētījums bija plānots lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa lietošanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai. No 1108 pacientiem, kas 1. izpētē vai 2. izpētē bija kādā no terapijas grupām, 3. izpētē līdz papildu 96 nedēļām (t. i., kopā līdz 120 nedēļām) aktīvas terapijas kursu (600 mg lumakaftora reizi dienā/250 mg ivakaftora reizi 12 h vai 400 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h) saņēma 1029 pacienti (93 %). Šā pagarinājuma pētījuma primārajā efektivitātes analīzē ietilpa dati līdz 3. izpētes 72. nedēļai, kā arī jutīguma analīze, kurā ietilpa dati līdz 3. izpētes 96. nedēļai.

Pacientiem, ko 1. izpētē vai 2. izpētē ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru, novēroja iedarbību, kas 3. izpētē pēc papildu 96 nedēļām saglabājās attiecībā uz sākotnējo rādītāju. Pacientiem, kam placebo lietošanu mainīja uz aktīvo terapiju, novēroja 1. izpētē vai 2. izpētē ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem līdzīgas izmaiņas (skatīt 5. tabulu). 3. izpētes rezultāti atainoti 1. attēlā un 6. tabulā.

1. attēls. Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa paredzamā FEV₁ procentos katrā vizītē†



† No 1., 2. un 3. izpētes.

6. tabula. Lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa iedarbība 3. izpētē*

Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Pāreja no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ ivakaftoru 250 mg reizi 12 h (n = 176)**			Lumakaftors 400 mg reizi 12 h/ ivakaftors 250 mg reizi 12 h (n = 369)†		
	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība
Sākumstāvokļa ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolūtās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa (procentpunktos)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relatīvās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa (%)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Sākumstāvokļa KMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolūtās KMI izmaiņas no sākumstāvokļa (kg/m²)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Sākumstāvokļa CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)*	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolūtās CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa (punktos)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Pāreja no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ivakaftoru 250 mg reizi 12 h (n = 176)**			Lumakaftors 400 mg reizi 12 h/ivakaftors 250 mg reizi 12 h (n = 369)†		
	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība
Plaušu slimību saasināšanās skaits (gadījumi) ** † ***						
Gadījumu skaits pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Gadījumu skaits, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā, pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Gadījumu skaits, kad vajadzīga antibiotiku intravenoza ievade, pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Šā pētījuma 72 nedēļas pabeidza pavisam 82 % (421 no 516 atbilstošiem pacientiem), bet 96 nedēļas pabeidza 42 %.

Vairākums pacientu dalību pārtrauca citu iemeslu, ne drošuma, dēļ.

** Pacientiem, kas turpināja dalību no 1. un 2. izpētes (pārgāja no placebo uz lumakaftora/ivakaftora grupu), kopējais iedarbības laiks bija līdz 96 nedēļām. Iegūtie dati lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h devas grupai atbilst ieteicamajai devai.

*** Gadījumu koeficientu pacientgadā attiecināja uz 48 nedēļām.

† Pacientiem, kas turpināja dalību no 1. un 2. izpētes (pārgāja no lumakaftora/ivakaftora uz lumakaftora/ivakaftora grupu), kopējais iedarbības laiks bija līdz 120 nedēļām. Iegūtie dati lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h devas grupai atbilst ieteicamajai devai.

‡ Sākumstāvoklis pārejas grupā no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ivakaftoru 250 mg reizi 12 h bija 3. izpētes sākumstāvoklis. Sākumstāvoklis lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h grupā bija 1. un 2. izpētes sākumstāvoklis.

Izpēte pacientiem ar CF un heterozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā

4. izpēte bija daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums par 125 pacientiem ar CF, kuri ir 18 gadu veci vai vecāki un kuriem ppFEV₁ rādītājs ir 40–90, ietverot šīs robežvērtības, un kuriem ir F508del mutācija vienā alēlē, bet mutācijai otrā alēlē vai nu paredzams CFTR produkcijas trūkums, vai arī CFTR nereaģē uz ivakaftoru *in vitro*.

Pacienti papildus viņiem izrakstītajiem CF terapijas līdzekļiem lietoja vai nu lumakaftoru/ivakaftoru (n = 62), vai placebo (n = 63). Primārais mērķa kritērijs bija plaušu funkcijas uzlabošanās 56. dienā, kas noteikta pēc vidējām absolūtajām izmaiņām ppFEV₁ rādītājā no sākumstāvokļa.

Lumakaftora/ivakaftora lietošanas iznākums nebija nedz nozīmīgs ppFEV₁ uzlabojums, salīdzinot ar placebo lietošanu pacientiem ar CF un heterozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā (terapijas iedarbības atšķirība 0,60 [P = 0,5978]), nedz būtiska KMI vai ķermeņa masas uzlabošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izpētes pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar CF un homozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā

7. izpēte bija 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts 3. fāzes klīniskais pētījums 204 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar CF (vidējais vecums 8,8 gadi). 7. izpētē novērtēja pacientus ar plaušu klīrensa indeksu (*lung clearance index, LCI_{2,5}*) $\geq 7,5$ sākotnējā sijājošās atlasēs vizītē (sākumstāvokļa vidējais LCI_{2,5} 10,28 [diapazons: no 6,55 līdz 16,38]) un ppFEV₁ ≥ 70 sijājošajā atlasē (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 89,8 [diapazons: no 48,6 līdz 119,6]). Pacienti papildus viņiem izrakstītajiem CF terapijas līdzekļiem lietoja vai nu 200 mg lumakaftora/250 mg ivakaftora ik pēc 12 stundām (n = 103), vai placebo (n = 101). Tika izslēgti pacienti, kam bijuši patoloģiski rādītāji 2 vai vairāk aknu funkcijas testos (AlAT, AsAT, AP, GGT līmenis $\geq 3 \times$ ULN) vai AlAT vai AsAT līmenis $> 5 \times$ ULN, vai kopējā bilirubīna līmenis $> 2 \times$ ULN.

Primārais efektivitātes kritērijs bija absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa $LCI_{2,5}$ rādītājā 24. nedēļās. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra vidējās absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa hlorīda līmenī sviedros 15. dienā un 4. nedēļā, kā arī 24. nedēļā (skatīt sadaļu “Farmakodinamiskā iedarbība”), absolūtās $\dot{V}_{E\max}$ izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā, absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa CFQ-R anketas elpošanas sistēmas sadaļā 24 nedēļās. Šie rezultāti apkopoti tālāk 7. tabulā.

7. tabula. Primāro un galveno sekundāro rezultātu kopsavilkums 7. izpētē

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 103)
Primārais mērķa kritērijs			
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa plaušu klirensa indeksā ($LCI_{2,5}$) 24 nedēļās	Terapijas iedarbības atšķirība	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Izmaiņas grupas ietvaros	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji*			
Absolūtās $\dot{V}_{E\max}$ izmaiņas 24. nedēļā (kg/m²)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	0,11 (P = 0,2522)
	Izmaiņas grupas ietvaros	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā 24 nedēļās (punktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	2,5 (P = 0,0628)
	Izmaiņas grupas ietvaros	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Izpētē ietvēra galvenos sekundāros mērķa kritērijus un citus sekundāros mērķa kritērijus.

Paredzamo FEV₁ procentos arī novērtēja kā klīniski nozīmīgu citu sekundāro mērķa kritēriju. Lumakaftora/ivakaftora grupā terapijas iedarbības atšķirība absolūtajās izmaiņās no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24 nedēļās bija 2,4 (P = 0,0182).

Vismaz 6 gadus vecus pacientus ar CF no 6. un 7. izpētes iekļāva 3. fāzes, daudzcentru, apvērsta pagarinājuma pētījumā (9. izpēte). Šis pagarinājuma pētījums bija plānots lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa lietošanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai. No 262 pacientiem, kas 6. izpētē vai 7. izpētē bija kādā no terapijas grupām, pagarinājuma pētījumā līdz papildu 96 nedēļām (t. i., kopā līdz 120 nedēļām) aktīvas terapijas kursu (no 6 līdz < 12 gadus veci pacienti saņēma 200 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h; ≥ 12 gadus veci pacienti saņēma 400 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h) saņēma 239 pacienti (91 %) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sekundārie efektivitātes rezultāti un plaušu slimību saasināšanās gadījumu rādītāja pacientgadā dati apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa iedarbība 9. izpētē

	Pāreja no placebo uz lumakaftoru/ivakaftoru (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftors/ivakaftors – lumakaftors/ivakaftors (L/I-L/I) (n = 143)*
Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)
	Vidējais (SN) n = 101	Vidējais (SN) n = 128
Sākumstāvokļa $LCI_{2,5}^{\dagger**}$	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Absolūtās $LCI_{2,5}$ izmaiņas no sākumstāvokļa		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Sākumstāvokļa $\dot{K}MI$ (kg/m^2) ‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Absolūtās $\dot{K}MI$ izmaiņas no sākumstāvokļa (kg/m^2)		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Sākumstāvokļa CFQ-R ‡ elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Absolūtās CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa (punktos)		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Plaušu slimību saasināšanās skaits (gadījumi) (7. izpētes <i>FAS</i> un <i>ROS</i>)†		
Gadījumu skaits pacientgadā (95 % TI)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Pacienti, kas 7. izpētē saņēma placebo (n = 96) un kam pagarinājuma pētījumā terapiju mainīja uz aktīvo terapiju ar LUM/IVA (P-L/I). Pacienti, ko kādā no iepriekšējiem pētījumiem [6. izpēte (n = 49) vai 7. izpēte (n = 94)] ārstēja ar LUM/IVA un kas pagarinājumā turpināja ar aktīvo terapiju ar LUM/IVA (L/I-L/I).

‡ Sākumstāvoklis abām grupām (P-L/I un L/I-L/I) bija 6. izpētes un 7. izpētes (iepriekšējais pētījums) sākumstāvoklis, un atbilstošais n attiecas uz analīzes kopu iepriekšējā pētījumā.

** LCI apakšpētījumā piedalījās 117 pacienti L/I-L/I grupā un 96 pacienti P-L/I grupā.

† *FAS* (full analysis set) = pilnās analīzes kopā (n = 103) iekļauti pacienti, kas saņēma L/I 7. izpētē un 9. izpētē un kas novērtēti kumulatīvajā pētījuma laikā attiecībā uz L/I; *ROS* (rollover set) = apvērstajā kopā (n = 96) iekļauti pacienti, kas saņēma placebo 7. izpētē un L/I 9. izpētē un kas novērtēti pašreizējā pētījuma laikā 9. izpētē.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Orkambi vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar cistisko fibrozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lumakaftors apmēram 2 reizes stiprāk iedarbojas (mērot AUC) veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, ja salīdzina ar iedarbību pacientiem ar CF. Ivakaftora iedarbība veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar CF ir līdzīga. Devas lietojot divreiz dienā, lumakaftora un ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā veseliem cilvēkiem parasti tika sasniegta apmēram 7 terapijas dienās, uzkrāšanās

koeficients lumakaftoram bija apmēram 1,9. Tā kā lumakaftors inducē CYP3A, tad ivakaftora līdzsvara koncentrācija ir mazāka nekā 1. dienā konstatētā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas $AUC_{0-12\text{ h}}$ un C_{\max} līdzsvara koncentrācijas vidējais (\pm SN) rādītājs attiecīgi bija 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{st.}/\text{ml}$ un 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ lumakaftoram un attiecīgi 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{st.}/\text{ml}$ un 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ivakaftoram. Pēc tikai ivakaftora 150 mg reizi 12 h iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas $AUC_{0-12\text{ h}}$ un C_{\max} līdzsvara koncentrācijas vidējais (\pm SN) rādītājs attiecīgi bija 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{st.}/\text{ml}$ un 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Uzsūkšanās

Pēc vairākām iekšķīgi lietotām lumakaftora devām lumakaftora iedarbība ik pēc 24 stundām parasti palielinājās proporcionāli devai diapazonā no 50 mg līdz 1000 mg. Lumakaftora iedarbība palielinājās apmēram 2,0 reizes, ja to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar neēšanu. Lumakaftora t_{\max} mediāna (diapazons) ir apmēram 4,0 stundas (2,0; 9,0), ja zāļu lietotājs ir paēdis.

Pēc vairākām iekšķīgi lietotām ivakaftora devām kombinācijā ar lumakaftoru ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 250 mg ik pēc 12 stundām. Ivakaftora iedarbība pēc lietošanas kombinācijā ar lumakaftoru palielinājās apmēram 3 reizes, ja veselie brīvprātīgie to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu. Tāpēc lumakaftors/ivakaftors jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Ivakaftora t_{\max} mediāna (diapazons) ir apmēram 4,0 stundas (2,0; 6,0), ja zāļu lietotājs ir paēdis.

Izkliede

Apmēram 99 % lumakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu. Ja paēduši pacienti ar CF ik pēc 12 stundām iekšķīgi lietojuši 400 mg, tipisks šķietamais izklijes tilpums centrālajiem un perifēriskajiem nodalījumiem [variācijas koeficients procentos (CV)] tika aprēķināts attiecīgi 23,5 l (48,7 %) un 33,3 l (30,5 %).

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un albumīnu. Ik pēc 12 stundām iekšķīgi lietojot 250 mg ivakaftora kombinācijā ar lumakaftoru, tipisks šķietamais izklijes tilpums centrālajiem un perifēriskajiem nodalījumiem (CV) tika aprēķināts attiecīgi 95,0 l (53,9 %) un 201 l (26,6 %).

Pētījumi *in vitro* norāda, ka lumakaftors ir krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) substrāts.

Biotransformācija

Lumakaftora metabolizēšanās cilvēkiem nenotiek plašā mērā, lielākā daļa lumakaftora neizmainītā veidā izdalās ar fecēm. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka lumakaftors metabolizējas lielākoties oksidācijas un glikuronizācijas veidā.

Ivakaftors cilvēkiem metabolizējas plaši. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļā no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

Eliminācija

Pēc lumakaftora iekšķīgas lietošanas lielākā daļa (51 %) lumakaftora neizmainītā veidā izdalās ar fecēm. Lumakaftora izdalīšanās neizmainītu zāļu veidā ar urīnu ir niecīga. Šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 26 stundas. Lumakaftora tipiskais šķietamais klīrenss CL/F (CV) pacientiem ar CF ticis aprēķināts kā 2,38 l/st. (29,4 %).

Pēc iekšķīgas tikai ivakaftora lietošanas lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas izvadās ar fēcēm. Ivakaftora izdalīšanās neizmainītu zāļu veidā ar urīnu ir niecīga. Ivakaftoru lietojot kopā ar lumakaftoru, ivakaftora eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem ir apmēram 9 stundas. Tipisks ivakaftora CL/F (CV), ja ivakaftors lietots kombinācijā ar lumakaftoru, pacientiem ar CF ticis aprēķināts kā 25,1 l/st. (40,5 %).

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pēc vairākām 10 dienas iekšķīgi lietotām lumakaftora/ivakaftora devām izpēti dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 7 līdz 9) iedarbība bija spēcīgāka ($AUC_{0-12 \text{ st.}}$ par apmēram 50 % un C_{max} par apmēram 30 %) nekā veseliem cilvēkiem ar atbilstmi pēc demogrāfiskajiem rādītājiem. Vieglu aknu darbības traucējumu (A kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 5 līdz 6) iespaids uz lumakaftora farmakokinētiku, lietojot kombinācijā ar ivakaftoru, nav pētīts, taču iedarbības pieaugums paredzams mazāk par 50 %.

Pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 10 līdz 15) nav veikti, taču iedarbība paredzama spēcīgāka nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lumakaftora/ivakaftora farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai lumakaftora lietošanu lumakaftora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 8,6 % no kopējās radioaktivitātes tika atgūts urīnā ar 0,18 % kā neizmainītu pirmavotu). Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai ivakaftora lietošanu ivakaftora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 6,6 % no kopējās radioaktivitātes tika atgūts urīnā). Populācijas farmakokinētikas analīze par klīrensu salīdzinājumā ar kreatinīna klīrensu neuzrāda nekādu tendenci pētījumu dalībniekiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Lumakaftora/ivakaftora drošums un efektivitāte, lietojot 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, līdz šim nav pierādīta.

Dzimums

Dzimuma ietekme uz lumakaftora farmakokinētiku tika novērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kur lumakaftors lietots kombinācijā ar ivakaftoru. Rezultāti liecina, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību lumakaftora vai ivakaftora farmakokinētikas parametros vīriešiem un sievietēm. Dzimuma dēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas (FK) analīzi, iedarbība pieaugušajiem un pediātriskajai populācijai ir līdzīga, dati apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Lumakaftora un ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas

Vecuma grupa	Deva	Lumakaftora vidējais (SN) AUC _{ss} (µg/ml*h)	Ivakaftora vidējais (SN) AUC _{ss} (µg/ml*h)
Pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem	lumakaftors 200 mg/ivakaftors 250 mg ik pēc 12 stundām	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem	lumakaftors 400 mg/ivakaftors 250 mg ik pēc 12 stundām	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lumakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Specifiski pētījumi, lai novērtētu lumakaftora iespējamo fototoksiskumu, nav veikti; tomēr pieejamo neklīnisko un klīnisko datu izvērtējums neliecina par fototoksiskuma tendenci.

Ivakaftors

Efektus atkārtotu devu pētījumos novēroja vienīgi pēc tādas iedarbības, kas uzskatāma par pietiekami pārmērīgu (> 25, > 45 un > 35 reizes attiecīgi pelēm, žurkām un suņiem) no maksimālās cilvēkam pieļaujamās ivakaftora iedarbības, lietojot Orkambi, un tas norāda par mazu saistību ar klīnisko lietošanu. Neklīniskie dati, spriežot pēc genotoksicitātes un kancerogenitātes standartpētījumiem, neatklāj īpašu apdraudējumu cilvēkiem.

Farmakoloģiskais drošums

Ivakaftors radīja no koncentrācijas atkarīgu nomācošu iedarbību uz hERG (ar *human ether-à-go-go* saistītais gēns) astes impulsā ar IC₁₅ 5,5 µM, salīdzinot ar C_{max} (1,5 µM) ivakaftoram terapeitiskā lumakaftora/ivakaftora devā. Tomēr ivakaftora inducēta QT pagarināšanās netika novērota nedz suņu telemetrijas pētījumā, kad dzīvniekiem ievadīja pa vienai devai līdz 60 mg/kg, nedz arī EKG mērījumos, kas tika veikti 1 gadu ilgos atkārtotu devu (60 mg/kg/dienā) pētījumos ar suņiem (C_{max} pēc 365 dienām = no 36,2 līdz 47,6 µM). Ivakaftors izraisīja no devas atkarīgu pārejošu asinsspiediena parametru paaugstināšanos suņiem pēc vienas iekšķīgas devas līdz 60 mg/kg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors nebija teratogēns, grūsnām žurku un trušu mātītēm augļa attīstības organoģenēzes stadijā iekšķīgi lietojot devu, kas attiecīgi apmēram 7 reizes (ivakaftora un metabolītu iedarbība) un 46 reizes (ivakaftora iedarbība) pārsniedza cilvēkam terapeitisku lumakaftora/ivakaftora devu. Žurkām lietojot mātītei toksisku devu, ivakaftors izraisīja augļa ķermeņa masas samazināšanos, biežāku kakla ribu, hipoplastisku ribu un izlocītu ribu noviržu sastopamību, kā arī krūšu kaula nesimetriskuma veidošanos, piemēram, fūzijas. Nav zināms, cik nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

Ivakaftors pavājināja fertilitāti un reproduktīvo spēju rādītājus žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot 200 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība attiecīgi apmēram 11 un 7 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC, kas ekstrapolēti no iedarbības 90. dienā, lietojot 150 mg/kg/dienā 6 mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, un no iedarbības grūsnības perioda 17. dienā eksperimentālā embrionālās attīstības pētījumā šai sugai), ja mātītes devas saņēma pirms grūsnības un tās agrīnā posmā. Nekādi efekti nedz tēviņiem, nedz mātītēm uz fertilitāti un reproduktīvo spēju rādītājiem netika novēroti, lietojot ≤ 100 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība attiecīgi apmēram 8 un 5 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC, kas ekstrapolēti no iedarbības 90. dienā, lietojot 100 mg/kg/dienā 6 mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, un no iedarbības grūsnības perioda 17. dienā embrionālās attīstības pētījumā šai sugai). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

Attīstība pirms un pēc dzimšanas

Ivakaftors neradīja attīstības defektus grūsnos žurku mātīšu pēcnācējiem, kuras no grūsnības iestāšanās līdz radībām un zīdīšanas pārtraukšanai saņēma 100 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība apmēram 4 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC). Lietojot devas virs 100 mg/kg/dienā, izdzīvošanas un laktācijas rādītāji bija attiecīgi 92 % un 98 % no kontroles vērtībām, kā arī samazinājās mazuļu ķermeņa masa.

Juvenīlie dzīvnieki

Apliecinājumi par kataraktas veidošanos konstatēti juvenilām žurkām, lietojot 0,32 reizes lielāku devu par cilvēkam vislielāko ieteikto, atbilstīgi sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas līdzekus lietots ar lumakaftoru kā Orkambi. Katarakta netika novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātītēm, apstrādājot tās augļa attīstības organoģenēzes stadijā, nedz žurkulēniem, kas pirms atšķiršanas no mātes zināmu daudzumu saņēma, barojoties ar pienu, nedz atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar ivakaftoru. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

Lumakaftors un ivakaftors

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos par lumakaftora un ivakaftora vienlaicīgu ievadi īpašs apdraudējums cilvēkiem papildu un/vai sinerģiskas toksicitātes potenciāla izteiksmē netika atklāts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Hipromelozes acetāta sukcināts
Povidons (K30)
Nātrijs laurilsulfāts
Magnija stearāts

Apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (3350)
Talks
Karmīns (E120)
Briljantzilā FCF alumīnija laka (E133)
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

Drukas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols
Amonjaka šķīdums, koncentrēts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

3 gadi

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blistera materiāls: polihlortrifluoretilēns (PHTFE)/polivinilhlorīds (PVH) ar alumīnija folijas pārklājumu un papīra pamatni.

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Iepakojums ar 112 (4 iepakojumi pa 28) apvalkotajām tabletēm.

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums ar 112 (4 iepakojumi pa 28) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/003
EU/1/15/1059/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā
Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 100 mg lumakaftora (*lumacaftorum*) un 125 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 150 mg lumakaftora (*lumacaftorum*) un 188 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas

Baltas vai gandrīz baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orkambi granulas ir paredzētas cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Orkambi drīkst izrakstīt tikai ārsti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu *F508del* mutācijas klātbūtni abās *CFTR* gēna alēlēs.

Devas

1. tabula. Devu ieteikumi 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem

Vecums	Orkambi deva	Kopējā dienas deva
No 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa mazāka par 14 kg	Viena paciņa ar lumakaftoru 100 mg/ivakaftoru 125 mg ik pēc 12 stundām	lumakaftors 200 mg/ ivakaftors 250 mg
No 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa 14 kg vai lielāka	Viena paciņa ar lumakaftoru 150 mg/ivakaftoru 188 mg ik pēc 12 stundām	lumakaftors 300 mg/ ivakaftors 376 mg
6 gadus veci un vecāki	Plašāku informāciju skatīt Orkambi tablešu zāļu aprakstā	

Ārstēšanu pacienti var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Šīs zāles jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Tauskus saturošs ēdiens vai uzskoda jāēd tieši pirms vai uzreiz pēc devas lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas mazāk kā 6 stundas, ieplānotā deva jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacientam jāzina, ka jānogaida līdz nākamajai ieplānotajai devai. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

CYP3A inhibitoru līdztekus lietošana

Ja pacientiem, kas pašlaik lieto Orkambi, tiek sākts CYP3A inhibitoru kurss, tad devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, sākot ārstēšanu pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, pirmajā terapijas nedēļā samaziniet devu līdz vienai paciņai (100 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg; 150 mg lumakaftora/188 mg ivakaftora pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam ar ķermeņa masu 14 kg vai lielāku) katru otro dienu, ņemot vērā lumakaftora līdzsvara koncentrācijas indukcijas efektu. Pēc šā perioda jāturpina lietot ieteicamā dienas deva.

Ja ārstēšanu pārtrauc ilgāk par vienu nedēļu un tad atsāk, līdztekus lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, pirmajā terapijas atsākšanas nedēļā samaziniet devu līdz vienai paciņai (100 mg lumakaftora/125 mg ivakaftora pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg; 150 mg lumakaftora/188 mg ivakaftora pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam ar ķermeņa masu 14 kg vai lielāku) katru otro dienu. Pēc šā perioda jāturpina lietot ieteicamā dienas deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Piesardzība ir ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 ml/min vai mazāk) vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas): ieteicama devas samazināšana.

Pieredzes zāļu lietošanā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) nav, taču paredzama spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc, izsverot ārstēšanas riskus un ieguvumus, Orkambi piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem samazinātā devā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Informāciju par devu pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem skatīt 2. tabulā.

2. tabula. Ieteikumi devas pielāgošanai pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Aknu darbības traucējumi	Devas pielāgošana	Kopējā dienas deva
Viegli aknu darbības traucējumi (A kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	Deva nav jāpielāgo	<u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un < 14 kg</u> lumakaftors 200 mg + ivakaftors 250 mg <u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un ≥ 14 kg</u> lumakaftors 300 mg + ivakaftors 376 mg
Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	1 paciņa katru rītu un 1 paciņa vakarā katru otro dienu	<u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un < 14 kg</u> 1. diena: lumakaftors 200 mg + ivakaftors 250 mg 2. diena: lumakaftors 100 mg + ivakaftors 125 mg <u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un ≥ 14 kg</u> 1. diena: lumakaftors 300 mg + ivakaftors 376 mg 2. diena: lumakaftors 150 mg + ivakaftors 188 mg
Smagi aknu darbības traucējumi (C kategorija pēc <i>Child–Pugh</i> klasifikācijas)	1 paciņa dienā vai retāk	<u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un < 14 kg</u> lumakaftors 100 mg + ivakaftors 125 mg <u>Pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam un ≥ 14 kg</u> lumakaftors 150 mg + ivakaftors 188 mg

Pediatriskā populācija

Orkambi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Katras granulu paciņas viss saturs jāsamaisa ar vienu tējkaroti (5 ml) vecuma grupai piemērotas mīksta pārtikas vai šķidruma, un viss maisījums jāapēd vai jāizdzer. Mīksta pārtika ir, piemēram, augļu biezeņi, jogurts ar aromatizētāju un piens vai sula. Pārtikai vai šķidrumam jābūt istabas temperatūras vai vēsākam. Pierādīts, ka pēc sajaukšanas zāles saglabā stabilitāti vienu stundu, tāpēc tās jāuzņem šajā laika posmā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar CF un heterozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā

Lumakaftors/ivakaftors nav efektīvs pacientiem ar CF un *F508del* mutāciju vienā alēlē, bet mutācijai otrā alēlē vai nu paredzams CFTR produkcijas trūkums, vai arī nav atbildreakcijas uz ivakaftoru *in vitro* (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar CF, kuriem ir vārtu (III klases) mutācija *CFTR* gēnā

Lumakaftors/ivakaftors nav pētīts pacientiem, kam ir vārtu (III klases) mutācija *CFTR* gēnā vienā alēlē, bet otrā alēlē ir *F508del* mutācija vai tās nav. Tā kā ivakaftora iedarbība devu kombinācijā ar lumakaftoru ir ļoti nozīmīgi pavājināta, šie pacienti nedrīkst lietot lumakaftoru/ivakaftoru.

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā (t. i., diskomforts krūtīs, aizdusa, bronhospazma un elpošanas traucējumi) terapijas kursa sākumā ar lumakaftoru/ivakaftoru bija izplatītākie. Būtiskus elpošanas sistēmas traucējumus biežāk novēroja pacientiem ar paredzamo forsētās izelpas tilpumu pirmajā sekundē procentos ($ppFEV_1$) < 40, un to dēļ zāļu lietošana var būt jāpārtrauc. Klīniskā pieredze par pacientiem ar $ppFEV_1$ < 40 ir ierobežota, un terapijas kursa sākumposmā ieteicama šo pacientu papildu kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažiem pacientiem pēc terapijas kursa sākuma ar lumakaftoru/ivakaftoru novērota arī pārejoša FEV_1 samazināšanās. Nav pieredzes par lumakaftora/ivakaftora kursa sākšanu pacientiem ar plaušu slimību saasināšanos, tāpēc kursa sākšana pacientiem ar plaušu slimību saasināšanos nav ieteicama.

Ietekme uz asinsspiedienu

Dažiem ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem novērota asinsspiediena paaugstināšanās. Ārstēšanas laikā visiem pacientiem periodiski jākontrolē asinsspiediens (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti ar progresējušu aknu slimību

Pacientiem ar CF var būt aknu darbības traucējumi, tai skaitā progresējoša aknu slimība. Ir saņemti ziņojumi par aknu darbības pasliktināšanos pacientiem, kam ir progresējoša aknu slimība. Ir saņemti ziņojumi par aknu darbības dekompensāciju, tostarp par letālu aknu mazspēju, pacientiem ar CF, kuriem iepriekš diagnosticēta ciroze ar portālu hipertensiju un kuri lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Lumakaftors/ivakaftors pacientiem ar progresējušu aknu slimību jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja lumakaftors/ivakaftors tiek lietots šiem pacientiem, pēc terapijas kursa sākšanas viņi rūpīgi jākontrolē un deva ir jāsamazina (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā

Bieži saņemti ziņojumi par paaugstinātu transamināžu līmeni pacientiem ar CF, kuri lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Dažos gadījumos šī paaugstināšanās saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās biežāk novērota pediātriskajiem pacientiem nekā pieaugušiem pacientiem. Salīdzinot atšķirīga vecuma pediātriskas kohortas, pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja biežāk nekā pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tā kā nav iespējams izslēgt saistību ar aknu bojājumu, tad aknu funkciju testu (AlAT, AsAT un bilirubīna) izvērtējums ieteicams pirms terapijas kursa ar lumakaftoru/ivakaftoru, ik pēc 3 mēnešiem ārstēšanas pirmajā gadā un pēc tam reizi gadā. Pacientiem ar AlAT, AsAT vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka kontrole.

Ja nozīmīgi paaugstinās AlAT vai AsAT līmenis, bilirubīna līmenim paaugstinoties vai ne (vai nu AlAT, vai AsAT > 5 x virs augšējās normālā līmeņa robežvērtības [ULN], vai arī AlAT vai AsAT > 3 x ULN un bilirubīna līmenis > 2 x ULN, un/vai ir klīniska dzelte), lumakaftora/ivakaftora devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis atrisinās, rūpīgi jāseko rādītājiem laboratorijas testos. Rūpīgi jāizpēta iespējamie cēloņi un rūpīgi jāvēro klīniskā attīstība pacientiem. Pēc transamināžu līmeņa normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A substrāti

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors. Nav ieteicama līdztekus lietošana ar reaģētspējīgiem CYP3A substrātiem vai CYP3A substrātiem ar šauru terapeitisko rādītāju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hormonālos kontracepcijas līdzekļus (iekšķīgi lietojamus, injicējamus, transdermālos, implantējamus u. c.) nedrīkst uzskatīt par efektīvu kontracepcijas metodi, lietojot līdztekus Orkambi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A induktori

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tāpēc spēcīgu CYP3A induktoru (piemēram, rifampicīna, asinszāles [*Hypericum perforatum*]) līdztekus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Piesardzība ir ieteicama, ja lumakaftoru/ivakaftoru lieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Katarakta

Pediatriskās populācijas pacientiem, kas ārstēti ar lumakaftoru/ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā, ziņots par iegūtas lēcu apduļķošanās gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un apstarošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ivakaftoru (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sākot pediatrisko pacientu ārstēšanu ar lumakaftoru/ivakaftoru, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamikā.

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Lumakaftora/ivakaftora lietošana nav pētīta pacientiem ar CF, kuriem veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, lietošana nav ieteicama. Informāciju par mijiedarbību ar imūnsistēmas darbības nomācējiem skatīt 4.5. apakšpunktā.

Nātrijs saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz iedarbību un norādītajām devām, uzskatāms, ka mijiedarbības profils ir vienāds visiem stiprumiem un zāļu formām.

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors, bet ivakaftors ir vājš CYP3A inhibitors, ja lieto monoterapijā. Ir iespējamība, ka citas zāles ietekmē lumakaftora/ivakaftora iedarbību, ja lieto līdztekus, un arī lumakaftors/ivakaftors var ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Citu zāļu spēja ietekmēt lumakaftora/ivakaftora iedarbību

CYP3A inhibitori

Lumakaftora/ivakaftora un itrakonazola, kas ir spēcīgs CYP3A inhibitors, līdztekus lietošana neietekmē lumakaftora iedarbību, bet 4,3 reizes pastiprina ivakaftora iedarbību. Lumakaftora indukcijas efekta uz CYP3A dēļ līdzsvara koncentrācijā nav sagaidāms, ka ivakaftora neto iedarbība, ja to lieto līdztekus kādam CYP3A inhibitoram, pārsniedz iedarbību, kāda ir tad, ja to bez lumakaftora ik pēc 12 stundām lieto 150 mg devā, kas ir ivakaftora apstiprinātā deva monoterapijā.

Ja pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tiek sākts CYP3A inhibitoru kurss, tad devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, sākot lumakaftora/ivakaftora kursu pacientiem, kas lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, deva jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A inhibitoriem, devas pielāgošana netiek ieteikta.

CYP3A induktori

Lumakaftora/ivakaftora un rifampicīna, kas ir spēcīgs CYP3A induktors, līdztekus lietošana minimāli ietekmē lumakaftora iedarbību, taču par 57 % samazina ivakaftora iedarbību (AUC – laukums zem līknes). Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un spēcīgu CYP3A induktoru līdztekus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ja lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem, devas pielāgošana netiek ieteikta.

Lumakaftora/ivakaftora spēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

CYP3A substrāti

Lumakaftors ir spēcīgs CYP3A induktors. Ja ivakaftoru lieto monoterapijā, tas ir vājš CYP3A inhibitors. Sagaidāms, ka lumakaftora/ivakaftora kursa tīrā iedarbība ir spēcīga CYP3A indukcija. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un CYP3A substrātu līdztekus lietošana var pavājināt šo substrātu iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

P-gp substrāti

Dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka lumakaftoram ir potenciāls gan inhibēt, gan inducēt P-gp. Turklāt klīniskā pētījumā par ivakaftoru monoterapijā pierādīts, ka ivakaftors ir vājš P-gp inhibitors. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora un P-gp substrātu (piemēram, digoksīna) līdztekus lietošana var mainīt šo substrātu iedarbību.

CYP2B6 un CYP2C substrāti

Mijiedarbība ar CYP2B6 un CYP2C substrātiem nav pētīta *in vivo*. Pētījumi *in vitro* liecina, ka lumakaftoram ir potenciāls inducēt CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19; tomēr *in vitro* novērota arī CYP2C8 un CYP2C9 inhibīcija. Turklāt dati no pētījumiem *in vitro* liecina, ka ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc lumakaftora/ivakaftora līdztekus lietošana var mainīt (t. i., pastiprināt vai pavājināt) CYP2C8 un CYP2C9 substrātu iedarbību, pavājināt CYP2C19 substrātu iedarbību un būtiski pavājināt CYP2B6 substrātu iedarbību.

Lumakaftora/ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

Eksperimenti *in vitro* liecina, ka lumakaftors ir krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) substrāts. Orkambi līdztekus lietošana zālēm, kas inhibē BCRP, var palielināt lumakaftora koncentrāciju plazmā. Lumakaftors inhibē organisko anjonu transportieri (OAT) 1 un 3. Lumakaftors un ivakaftors ir BCRP inhibitori. Orkambi līdztekus lietošana zālēm, kas ir substrāti OAT1/3 un BCRP transportēšanai, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Lumakaftors un ivakaftors nav OATP1B1, OATP1B3 un organiskā katjonu transportiera (*organic cation transporter* – OCT) 1 un 2 inhibitori. Ivakaftors nav OAT1 un OAT3 inhibitors.

Konstatētā un cita iespējami nozīmīgā mijiedarbība

3. tabulā apkopota informācija par konstatēto vai paredzamo lumakaftora/ivakaftora ietekmi uz citu zāļu iedarbību vai citu zāļu ietekmi uz lumakaftora/ivakaftora iedarbību. 3. tabulā apkopotā informācija lielākoties iegūta no pētījumiem *in vitro*. Ieteikums, kas sniegti 3. tabulas ailē “Klīniskais komentārs”, pamato mijiedarbības pētījumu dati, klīniskais nozīmīgums vai paredzamā mijiedarbība eliminācijas ceļu dēļ. Vispirms norādīta mijiedarbība ar vislielāko klīnisko nozīmību.

3. tabula. Konstatētā un cita iespējami nozīmīgā mijiedarbība – ieteikumi par devām lumakaftora/ivakaftora lietošanai ar citām zālēm

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Klīniski visnozīmīgākās līdztekus lietojamās zāles		
Pretalerģijas līdzekļi: montelukasts	↔ LUM, IVA ↓ montelukasts Tāpēc ka LUM inducē CYP3A/2C8/2C9	Montelukasta devu pielāgošana netiek ieteikta. Ja līdztekus lieto lumakaftoru/ivakaftoru, saprātīgā apmērā jāveic klīniska kontrole. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt montelukasta iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
feksofenadīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ feksofenadīns Iespējamās P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Vēlamās klīniskās iedarbības dēļ, iespējams, jāpielāgo feksofenadīna deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt feksofenadīna iedarbību.
Antibiotikas: klaritromicīns, telitromicīns	↔ LUM ↑ IVA Jo klaritromicīns, telitromicīns inhibē CYP3A ↓ klaritromicīns, telitromicīns Jo LUM inducē CYP3A	Ja klaritromicīnu vai telitromicīnu izraksta pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tad lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta. Ja pacientiem, kas pašlaik lieto klaritromicīnu vai telitromicīnu, sāk lumakaftora/ivakaftora kursu, terapijas pirmajā nedēļā lumakaftora/ivakaftora deva jāsamazina līdz vienai paciņai katru otro dienu. Jāapsver alternatīvs variants šīm antibiotikām, piemēram, azitromicīns. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt klaritromicīna un telitromicīna iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
Efekts	Klīniskais komentārs	
eritromicīns	↔ LUM ↑ IVA Jo eritromicīns inhibē CYP3A	Līdztekus lietojot eritromicīnu, lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.
	↓ eritromicīns Jo LUM inducē CYP3A	Jāapsver alternatīva eritromicīnam, piemēram, azitromicīns. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt eritromicīna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
Pretkrampju līdzekļi: karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns	↔ LUM ↓ IVA Jo šie pretkrampju līdzekļi inducē CYP3A	
	↓ karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo pretkrampju līdzekļu līdztekus lietošana. Ivakaftora un pretkrampju līdzekļa iedarbība var nozīmīgi pavājināties, un tas var samazināt abu aktīvo vielu efektivitāti.
Pretsēnīšu līdzekļi: itrakonazols*, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols	↔ LUM ↑ IVA Jo šie pretsēnīšu līdzekļi inhibē CYP3A	Ja šos pretsēnīšu līdzekļus izraksta pacientiem, kas pašlaik lieto lumakaftoru/ivakaftoru, tad lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.
	↓ itrakonazols, ketokonazols, vorikonazols Jo LUM inducē CYP3A	Ja pacientiem, kas pašlaik lieto šos pretsēnīšu līdzekļus, sāk lumakaftora/ivakaftora kursu, terapijas pirmajā nedēļā lumakaftora/ivakaftora deva jāsamazina līdz vienai paciņai katru otro dienu.
	↓ posakonazols Jo LUM inducē UGT	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo pretsēnīšu līdzekļu līdztekus lietošana. Pacienti rūpīgi jākontrolē uz vienlaidu sēnīšu infekcijām, ja šādas zāles ir nepieciešamas. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo pretsēnīšu līdzekļu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
Efekts	Klīniskais komentārs	
flukonazols	<p>↔ LUM ↑ IVA Jo flukonazols inhibē CYP3A</p> <p>↓ flukonazols LUM indukcijas dēļ flukonazols neizmainītu zāļu veidā izvadās galvenokārt caur nierēm; tomēr ar spēcīgiem induktoriem novērota pieticīga flukonazola iedarbības pavājināšanās.</p>	<p>Līdztekus lietojot flukonazolu, lumakaftora/ivakaftora devu pielāgošana netiek ieteikta.</p> <p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka flukonazola deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt flukonazola iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>
Pretiekaisuma līdzekļi: ibuprofēns	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofēns Jo LUM inducē CYP3A/2C8/2C9</p>	<p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka ibuprofēna deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt ibuprofēna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>
Līdzekļi pret mikobaktērijām: rifabutīns, rifampicīns*, rifapentīns	<p>↔ LUM ↓ IVA Jo šie līdzekļi pret mikobaktērijām inducē CYP3A</p> <p>↓ rifabutīns Jo LUM inducē CYP3A</p> <p>↔ rifampicīns, rifapentīns</p>	<p>Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo līdzekļu pret mikobaktērijām līdztekus lietošana. Ivakaftora iedarbība būs pavājināta, un tas var samazināt lumakaftora/ivakaftora efektivitāti.</p> <p>Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka rifabutīna deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt rifabutīna iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.</p>

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Benzodiazepīni: midazolāms, triazolāms	↔ LUM, IVA ↓ midazolāms, triazolāms Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo benzodiazepīnu līdztekus lietošana. Lumakaftors/ivakaftors pavājinās midazolāma un triazolāma iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Hormonālie kontracepcijas līdzekļi: etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni	↓ etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni Jo LUM inducē CYP3A/UGT	Hormonālos kontracepcijas līdzekļus (iekšķīgi lietojamus, injicējamus, transdermālos, implantējamus u. c.) nedrīkst uzskatīt par efektīvu kontracepcijas metodi, ja līdztekus lieto lumakaftoru/ivakaftoru. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Imūnsistēmas darbības nomācēji: ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms (izmanto pēc orgānu transplantācijas)	↔ LUM, IVA ↓ ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms Jo LUM inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un šo imūnsistēmas darbības nomācēju līdztekus lietošana. Lumakaftors/ivakaftors pavājinās šo imūnsistēmas darbības nomācēju iedarbību, un tas var samazināt šo imūnsistēmas darbības nomācēju efektivitāti. Lumakaftora/ivakaftora lietošana pacientiem pēc orgānu transplantācijas nav pēģināta.
Protonu sūkņa inhibitori: esomeprazols, lansoprazols, omeprazols	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazols, lansoprazols, omeprazols Jo LUM inducē CYP3A/2C19	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo protonu sūkņa inhibitoru deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo protonu sūkņa inhibitoru iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
Augu valsts līdzekļi: asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Jo asinszāle inducē CYP3A	Nav ieteicama lumakaftora/ivakaftora un asinszāles līdztekus lietošana. Ivakaftora iedarbība būs pavājināta, un tas var samazināt lumakaftora/ivakaftora efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
Citas klīniski nozīmīgas līdztekus lietojamās zāles		
Antiaritmīki: digoksīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ digoksīns Potenciālas P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Jākontrolē digoksīna koncentrācija serumā, bet vēlamā klīniskā efekta labad jātitrē deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt digoksīna iedarbību.
Antikoagulanti: dabigatrāns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ dabigatrāns Iespējamās P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Ja lieto līdztekus lumakaftoram/ivakaftoram, jāizvēlas pienācīgs klīniskās uzraudzības veids. Vēlamās klīniskās iedarbības dēļ, iespējams, jāpielāgo dabigatrāna deva. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt dabigatrāna iedarbību.
varfarīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ varfarīns LUM potenciāli inducē vai inhibē CYP2C9	Ja nepieciešama varfarīna un lumakaftora/ivakaftora līdztekus lietošana, jākontrolē starptautiskais normalizētais koeficients (<i>international normalised ratio</i> – INR). Lumakaftors/ivakaftors var mainīt varfarīna iedarbību.
Antidepresanti: citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns	↔ LUM, IVA ↓ citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns Jo LUM inducē CYP3A/2C19	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo antidepresantu deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt šo antidepresantu iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.
bupropions	↔ LUM, IVA ↓ bupropions Jo LUM inducē CYP2B6	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka bupropiona deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt bupropiona iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.
Kortikosteroīdi, sistēmiskie: metilprednizolons, prednizons	↔ LUM, IVA ↓ metilprednizolons, prednizons Jo LUM inducē CYP3A	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka šo sistēmisko kortikosteroīdu deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt metilprednizolona un prednizona iedarbību, attiecīgi samazinot to efektivitāti.

Līdztekus lietojamo zāļu grupa: aktīvās vielas nosaukums		
	Efekts	Klīniskais komentārs
H2 blokatori: ranitidīns	↔ LUM, IVA ↑ vai ↓ ranitidīns Potenciālas P-gp indukcijas vai inhibīcijas dēļ	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga ranitidīna devas pielāgošana. Lumakaftors/ivakaftors var mainīt ranitidīna iedarbību.
Perorāli lietojamie hipoglikemizējošie līdzekļi: repaglinīds	↔ LUM, IVA ↓ repaglinīds Jo LUM inducē CYP3A/2C8	Vēlamā klīniskā efekta dēļ, iespējams, vajadzīga lielāka repaglinīda deva. Lumakaftors/ivakaftors var pavājināt repaglinīda iedarbību, attiecīgi samazinot tā efektivitāti.

Piezīme. ↑ = pastiprina iedarbību, ↓ = pavājina iedarbību, ↔ = bez izmaiņām; LUM = lumakaftors; IVA = ivakaftors.

* Pēc klīniskiem mijiedarbības pētījumiem. Jebkāda cita mijiedarbība ir prognozējama.

Pseudopozitīvs THC urīnā testa rezultāts

Ir saņemti ziņojumi par pseudopozitīviem urīna testu rezultātiem tetrahidrokanabinola (THC) skrīningam pacientiem, kas lieto Orkambi. Rezultātu pārbaudei jāapsver alternatīvas apstiprinošas metodes izmantošana.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lumakaftora/ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem par lumakaftoru un ivakaftoru neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar attīstības un reproduktīvo toksicitāti, ievērojot to, ka efekti tika aprakstīti par ivakaftoru tikai mātiņai toksiskām devām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no lumakaftora/ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā, ja vien mātes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar lumakaftoru/ivakaftoru.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lumakaftors un/vai ivakaftors un metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina, ka žurku mātiņu pienā laktācijas periodā izdalās gan lumakaftors, gan ivakaftors. Tādējādi nav iespējams izslēgt riskus zīdaiņim. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar lumakaftoru/ivakaftoru, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Dati par lumakaftora un/vai ivakaftora iedarbību uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Lumakaftors neietekmēja žurku tēviņu un mātiņu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus. Ivakaftors pasliktināja žurku tēviņu un mātiņu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivakaftors, kas ir viena no Orkambi aktīvajām sastāvdaļām, maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ivakaftors var radīt reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kam rodas reibonis, Orkambi lietošanas laikā jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 3. fāzes klīniskajos pētījumos bija aizdusa (14,0 %, salīdzinot ar 7,8 % placebo grupā), caureja (11,0 %, salīdzinot ar 8,4 % placebo grupā) un slikta dūša (10,2 %, salīdzinot ar 7,6 % placebo grupā).

Būtiskas blakusparādības bija izmaiņas aknu un žults izvades sistēmas rādītājos, t. i., transamināžu līmeņa paaugstināšanās, holestātisks hepatīts un aknu encefalopātija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas identificētas 24 nedēļas ilgajos ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (1. un 2. izpēte) 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem un 24 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (7. izpēte) ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā, apkopotas 4. tabulā un sakārtotas pa orgānu sistēmu klasēm un pēc biežuma. 4. tabulā apkopotas arī blakusparādības, kas novērotas pēc ivakaftora lietošanas monoterapijā. Blakusparādības sakārtotas pēc MedDRA biežuma klasifikācijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Blakusparādības ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētiem pacientiem un ar vienu pašu ivakaftoru ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	ļoti bieži	Nazofaringīts*
	bieži	Augšējo elpceļu infekcija, rinīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	retāk	Hipertensija
Nervu sistēmas traucējumi	ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis*
	retāk	Aknu encefalopātija†
Ausu un labirinta bojājumi	bieži	Sāpes ausī*, diskomforts ausī*, tinīts*, bungādiņas hiperēmija*, vestibulārs traucējums*
	retāk	Aizlikta auss*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	ļoti bieži	Aizlikts deguns, aizdusa, produktīvs klepus, pastiprināta krēpu veidošanās
	bieži	Elpošanas traucējumi, orofaringeālas sāpes, aizlikti deguna blakusdobumi*, rinoreja, rīkles apsārtums*, bronhospazma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	ļoti bieži	Sāpes vēderā*, sāpes vēdera augšdaļā, caureja, slikta dūša
	bieži	Gāzu uzkrāšanās, vemšana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	bieži	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās
	retāk	Holestātisks hepatīts‡
Ādas un zemādas audu bojājumi	bieži	Izsitumi
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	bieži	Neregulāra menstruācija, dismenoreja, metrorāģija, veidojumi krūšu dziedzeros*
	retāk	Menorāģija, amenoreja, polimenoreja, krūšu dziedzeru iekaisums*, ginekomastija*, krūšu galu izmaiņas*, sāpes krūšu galos*, oligomenoreja
Izmeklējumi	ļoti bieži	Baktērijas krēpu uzņēmumā*
	bieži	Kreatīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
	retāk	Asinsspiediena paaugstināšanās

* Blakusparādības un to sastopamības biežums, kāds klīniskajos pētījumos novērots pacientiem, kas monoterapijā lietoja ivakaftoru

† 1 pacientam no 738

‡ 2 pacientiem no 738

Drošuma dati par 1029 vismaz 12 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā, kuri ar lumakaftoru/ivakaftoru līdz papildu 96 nedēļām ārstēti ilgtermiņa drošuma un efektivitātes apvērstajā pētījumā (3. izpētē), bija līdzīgi datiem no 24 nedēļas ilgajiem ar placebo kontrolētajiem pētījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā

1. un 2. izpētē maksimālā transamināžu (ALAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija attiecīgi 0,8 %, 2,0 % un 5,2 % ar lumakaftoru/ivakaftoru un 0,5 %, 1,9 % un 5,1 % ar placebo ārstēto pacientu. Ar transamināžu līmeni saistīto blakusparādību sastopamība bija attiecīgi 5,1 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu un 4,6 % grupā, kas lietoja placebo. Septiņiem pacientiem, kas lietoja lumakaftoru/ivakaftoru, bija ar aknām saistītas būtiskas nevēlamās blakusparādības ar paaugstinātu transamināžu līmeni, no tiem 3 gadījumos ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Pēc lumakaftora/ivakaftora lietošanas pārtraukšanas visiem pacientiem rādītāji aknu funkcijas testos atgriezās sākuma līmenī vai būtiski uzlabojās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

No 7 pacientiem ar iepriekš diagnosticētu cirozi un/vai portālu hipertensiju, kuri ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos lietoja lumakaftoru/ivakaftoru, aknu darbības pasliktināšanās ar paaugstinātu AlAT, AsAT, bilirubīna līmeni un aknu encefalopātiju tika novērota vienam pacientam. Tas notika pirmajās 5 dienās kopš devu lietošanas sākuma un atrisinājās pēc lumakaftora/ivakaftora lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēc reģistrācijas ir saņemti ziņojumi par aknu darbības dekompensāciju, tostarp par letālu aknu mazspēju, pacientiem ar CF, kuriem iepriekš diagnosticēta ciroze ar portālu hipertensiju un kurus ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

1. un 2. izpētē blakusparādību sastopamības biežums elpceļos (t. i., diskomforts krūtīs, aizdusa, bronhospazma un elpošanas traucējumi) bija 26,3 % pacientu lumakaftora/ivakaftora grupā, salīdzinot ar 17,0 % pacientu placebo grupā. Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk tika konstatētas pacientiem ar zemāku FEV₁ rādītāju pirms ārstēšanas. Apmēram trīs ceturtdaļas nevēlamo blakusparādību sākās ārstēšanas pirmajā nedēļā, un lielākajai daļai pacientu tās atrisinājās, nepārtraucot devu lietošanu. Smaguma pakāpe vairākamam notikumu bija viegla līdz vidēji smaga, tie nebija būtiski un to dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

24 nedēļas ilgā atklātā 3.b fāzes klīniskajā pētījumā (5. izpēte) 46 pacientiem, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki un kuriem bija progresējusi plaušu slimība (ppFEV₁ < 40) [sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ 29,1 (diapazons: no 18,3 līdz 42,0)], nevēlamo blakusparādību elpošanas sistēmā sastopamība bija 65,2 %. 28 pacientu apakšgrupā, kuriem sākumā deva pilnu lumakaftora/ivakaftora devu (2 tabletes ik pēc 12 stundām), sastopamība bija 71,4 %, bet 18 pacientiem, kuriem sākumā deva samazinātu lumakaftora/ivakaftora devu (1 tablete ik pēc 12 stundām ne ilgāk par 2 nedēļām, pēc tam devu palielināja līdz pilnai devai), sastopamība bija 55,6 %. No pacientiem, kuriem sākumā deva pilnu lumakaftora/ivakaftora devu, vienam pacientam bija būtiska nevēlamā blakusparādība elpošanas sistēmā, trīs pacientiem pēc tam devu samazināja, bet trīs pacientiem ārstēšanu pārtrauca. Pacientiem, kuriem sākumā deva pusi devas, būtiskas nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā nenovēroja, devu nesamazināja vai zāļu lietošanu nepārtrauca (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Menstruālā cikla traucējumi

1. un 2. izpētē kombinētu menstruālā cikla traucējumu (amenoreja, dismenoreja, menorāģija, neregulāra menstruācija, metrorāģija, oligomenoreja un polimenoreja) sastopamība bija 9,9 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacienšu un 1,7 % ar placebo ārstēto pacienšu. Šie menstruālā cikla traucējumi biežāk izpaudās pacienšu apakšgrupā, kas lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (25,0 %), nevis pacientēm, kas hormonālos kontracepcijas līdzekļus nelietoja (3,5 %) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Smaguma pakāpe vairākamam reakciju bija viegla līdz vidēji smaga, un tās nebija būtiskas. Ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacienšu grupā apmēram divas trešdaļas šo reakciju izzuda, un vidējais ilgums bija 10 dienas.

Paaugstināts asinsspiediens

1. un 2. izpētē ar paaugstinātu asinsspiedienu saistītas blakusparādības (piemēram, hipertensija, asinsspiediena paaugstināšanās) ziņotas 0,9 % (7/738) ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu un nevienam pacientam, kas saņēma placebo.

Pacientiem, kas ārstēti ar lumakaftoru/ivakaftoru (sākotnējais vidējais rādītājs – 114 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais asinsspiediens), vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju paaugstinājās attiecīgi par maksimāli 3,1 mmHg un 1,8 mmHg. Pacientiem, kas saņēma placebo (sākotnējais vidējais rādītājs – 114 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais asinsspiediens), vidējais sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju paaugstinājās attiecīgi par maksimāli 0,9 mmHg un 0,9 mmHg.

Pacientu īpatsvars, kam vismaz divos gadījumos novēroja sistolisko asinsspiedienu > 140 mmHg vai diastolisko asinsspiedienu > 90 mmHg, bija attiecīgi 3,4 % un 1,5 % ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstēto pacientu grupā, salīdzinot ar 1,6 % un 0,5 % pacientu placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Drošuma datus novērtēja par 60 pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem (8. izpēte), 161 pacientu vecumā no 6 līdz 11 gadiem (6. un 7. izpēte) un 194 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem, kuriem ir CF un homozigota *F508del* mutācija un kuri klīniskajos pētījumos lietoja lumakaftoru/ivakaftoru. Pacientus vecumā no 12 līdz 17 gadiem iekļāva 1. un 2. izpētē.

Drošuma profils šiem pediatriskajiem pacientiem parasti atbilst pieaugušajiem pacientiem konstatētajam.

96 nedēļas ilgā apvērsta pagarinājuma pētījumā 57 vismaz 2 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā iegūtie ilgtermiņa drošuma dati parasti atbilda datiem no 24 nedēļas ilgā iepriekšējā pētījuma pacientiem no 2 līdz 5 gadu vecumam (8. izpēte) un drošuma datiem pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam.

96 nedēļas ilgā apvērsta pagarinājuma pētījumā 239 vismaz 6 gadus veciem pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā (9. izpēte) iegūtie ilgtermiņa drošuma dati parasti atbilda datiem no 24 nedēļas ilgajiem iepriekšējiem pētījumiem pacientiem no 6 līdz 11 gadu vecumam (6. izpēte un 7. izpēte).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts pediatriskajiem pacientiem no 2 līdz 11 gadu vecumam *Nevēlamās blakusparādības aknu un žults izvades sistēmā*

24 nedēļas ilgajā atklātajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā 58 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (6. izpēte) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija 5,3 %, 8,8 % un 19,3 %. Nevienam pacientam kopējā bilirubīna līmenis nebija > 2 x ULN. Lumakaftora/ivakaftora devu lietošanu saglabāja vai pēc pārtraukšanas sekmīgi atsāka visiem pacientiem ar paaugstinātu transamināžu līmeni, izņemot 1 pacientu, kurš ārstēšanos pārtrauca pavisam.

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā 204 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (7. izpēte) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija 1,0 %, 4,9 % un 12,6 % lumakaftora/ivakaftora grupā un 2,0 %, 3,0 % un 7,9 % placebo grupā. Nevienam pacientam kopējā bilirubīna līmenis nebija > 2 x ULN. Divi pacienti lumakaftora/ivakaftora grupā un divi pacienti placebo grupā transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ ārstēšanos pārtrauca pavisam.

24 nedēļas ilgajā atklātajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā 60 pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem (8. izpēte) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x ULN sastopamība bija 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) un 15,0 % (9/60). Nevienam pacientam kopējā bilirubīna līmenis nebija > 2 x ULN. Trīs pacienti transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ ārstēšanos ar lumakaftoru/ivakaftoru pārtrauca pavisam.

Nevēlamās blakusparādības elpošanas sistēmā

24 nedēļas ilgajā atklātajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (6. izpēte) 58 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ bija 91,4) blakusparādību sastopamības biežums elpceļos bija 6,9 % (4/58).

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā (7. izpēte) pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem (sākmstāvokļa vidējais ppFEV₁ bija 89,8) blakusparādību sastopamības biežums elpceļos bija 18,4 % lumakaftora/ivakaftora grupā un 12,9 % placebo grupā. Terapijas kursa sākumā ppFEV₁ samazināšanos novēroja virknē spirometrijas mērījumu pēc devas lietošanas. Absolutās izmaiņas no 4 līdz 6 stundām pēc devas lietošanas, salīdzinot ar stāvokli pirms devas lietošanas, lumakaftora/ivakaftora grupā bija -7,7 l. dienā un -1,3 l. 15. dienā. Pēc devas lietošanas radies samazinājums izzuda līdz 16. nedēļai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret lumakaftora/ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, piemēram, pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole un klīniskā stāvokļa novērošana.

Konstatētās nevēlamās blakusparādības ar palielinātas sastopamības rādītāju $\geq 5\%$ periodā, kad lietota deva, kas pārsniedz terapeitisko devu, salīdzinot ar terapeitisku devu lietošanas periodu, bija galvassāpes, vispārēji izsitumi un paaugstināts transamināžu līmenis.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R07AX30

Darbības mehānisms

CFTR proteīns ir hlorīda kanāls uz epitēlija šūnu virsmas vairākos orgānos. *F508del* mutācija daudzveidīgi ietekmē CFTR proteīnu, galvenokārt radot bojājumu šūnu apstrādē un transportā, un tas samazina CFTR daudzumu uz šūnu virsmas. Nelielajam daudzumam *F508del*-CFTR, kas sasniedz šūnas virsmu, atvērta kanāla varbūtība ir niecīga (bojāti kanāla vārti). Lumakaftors ir CFTR labotājs, kas darbojas tieši uz *F508del*-CFTR, lai uzlabotu šūnu apstrādi un transportu, tādējādi palielinot funkcionējošu CFTR daudzumu uz šūnu virsmas. Ivakaftors ir CFTR pastiprinātājs, kas veicina pastiprinātu hlorīda transportu, palielinot CFTR proteīnu atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus) uz šūnu virsmas. Lumakaftora un ivakaftora kombinētais efekts ir palielināts *F508del*-CFTR daudzums un pastiprināta funkcionēšana uz šūnu virsmas, kas attiecīgi pastiprina hlorīda jonu transportu. Precīzais mehānisms, kā lumakaftors uzlabo *F508del*-CFTR šūnu apstrādi un transportu un kā ivakaftors pastiprina *F508del*-CFTR, nav zināms.

Farmakodinamiskā iedarbība

Iedarbība uz hlorīda līmeni sviedros

Izmaiņas hlorīda līmenī sviedros kā atbildreakcija uz tikai lumakaftoru vai tā kombināciju ar ivakaftoru 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF tika novērtētas dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 2. fāzes klīniskajā izpētē. Šajā izpētē 10 pacienti (ar homozigotu *F508del*-CFTR mutāciju) vispirms 28 dienas ik pēc 12 stundām lietoja tikai lumakaftoru 400 mg, pēc tam vēl 28 dienas tika pievienots ivakaftors 250 mg lietošanai ik pēc 12 stundām, bet 25 pacienti (ar homozigotu vai heterozigotu *F508del*) devu lietošanu pabeidza ar placebo. Terapijas iedarbības atšķirība starp tikai lumakaftoru 400 mg reizi 12 stundās un placebo, kas novērtēta kā vidējās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 28. dienai, bija statistiski nozīmīga: $-8,2$ mmol/l (95 % TI: $-14, -2$). Terapijas iedarbības atšķirība starp lumakaftora 400 mg/ivakaftora 250 mg kombināciju reizi 12 stundās un placebo, kas novērtēta kā vidējās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 56. dienai, bija statistiski nozīmīga: -11 mmol/l (95 % TI: $-18, -4$).

7. izpētē (skatīt sadaļu "Klīniskā efektivitāte un drošums") pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar homozigotu *F508del*-CFTR mutāciju terapijas iedarbības atšķirība (vismazāko kvadrātu vidējā vērtība) hlorīda līmenī sviedros absolūtajās izmaiņās 24. nedēļā, salīdzinot ar placebo, bija $-24,9$ mmol/l (nominālā P vērtība $< 0,0001$). Terapijas iedarbības atšķirība (vismazāko kvadrātu vidējā

vērtība) hlorīda līmenī sviedros vidējās absolūtās izmaiņas 15. dienā un 4. nedēļā, salīdzinot ar placebo, bija -20,8 mmol/l (95 % TI: -23,4, -18,2; nominālā P vērtība < 0,0001). 8. izpētē pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar homozigotu *F508del-CFTR* mutāciju 24. nedēļā hlorīda līmeņa sviedros vidējās vērtības absolūtās izmaiņas grupas ietvaros kopš pētījuma sākuma bija -31,7 mmol/l (95 % TI: -35,7, -27,6). Turklāt 26. nedēļā vidējās absolūtās izmaiņas hlorīda līmenī sviedros kopš 24. nedēļas pēc 2 nedēļas ilga izvadišanas no organisma perioda (lai novērtētu atbildes reakciju, nelietojot zāles) bija pieaugums par 33,0 mmol/l (95 % TI: 28,9, 37,1; nominālā P vērtība < 0,0001), kas liecina, ka pēc zāļu izvadišanas no organisma atjaunojas sākotnējais līmenis. 24. nedēļā 16 % bērnu hlorīda līmenis sviedros bija samazinājies zem 60 mmol/l, bet nevienam – zem 30 mmol/l.

FEV₁ izmaiņas

Dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā 2. fāzes izpētē 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF novērtēja arī izmaiņas ppFEV₁ rādītājā kā atbildreakciju uz tikai lumakaftoru vai tā kombināciju ar ivakaftoru. Terapijas iedarbības atšķirība starp tikai 400 mg lumakaftora reizi 12 stundās un placebo, kas novērtēta kā vidējās absolūtās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā, no sākumstāvokļa līdz 28. dienai bija -4,6 procentpunkti (95 % TI: -9,6, 0,4), no sākumstāvokļa līdz 56. dienai bija 4,2 procentpunkti (95 % TI: -1,3, 9,7), bet no 28. dienas līdz 56. dienai (pēc ivakaftora pievienošanas lumakaftora monoterapijai) – 7,7 procentpunkti (95 % TI: 2,6, 12,8; statistiski nozīmīgi).

Sirdsdarbības frekvences palēnināšanās

24 nedēļas ilgajos ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos maksimālo vidējās sirdsdarbības frekvences palēnināšanos par 6 sitieniem minūtē (sit./min) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju novēroja 1. dienā un 15. dienā apmēram 4–6 stundas pēc devas lietošanas. Pēc 15. dienas sirdsdarbības frekvenci laika posmā pēc devas lietošanas šajos pētījumos nekontrolēja. No 4. nedēļas vidējās sirdsdarbības frekvences izmaiņas pirms devas lietošanas bija no 1 līdz 2 sit./min zem sākotnējā rādītāja ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem. Pacientu ar sirdsdarbības frekvences vērtībām < 50 sit./min procentuālā attiecība ārstēšanas laikā bija 11 % pacientu lumakaftora/ivakaftora grupā, salīdzinot ar 4,9 % pacientu placebo grupā.

Sirds elektrofizioloģija

Nekādas nozīmīgas izmaiņas QTc intervālā vai asinsspiedienā netika novērotas pilnvērtīgā QT klīniskajā pētījumā, izvērtējot 600 mg lumakaftora vienreiz dienā/250 mg ivakaftora reizi 12 h un 1000 mg lumakaftora vienreiz dienā/450 mg ivakaftora reizi 12 h.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Izpētes 12 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF un homozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā
Lumakaftors/ivakaftors pacientiem ar CF un homozigotu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā tika novērtēts divās randomizētās, dubultmaskētās, ar placebo kontrolētās klīniskajās izpētēs par 1108 klīniski stabiliem pacientiem ar CF, no kuriem 737 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti grupās un lietoja lumakaftoru/ivakaftoru. Abās izpētēs pacienti attiecībā 1:1:1 tika iedalīti šādās grupās: lumakaftors 600 mg vienreiz dienā/ivakaftors 250 mg reizi 12 stundās, lumakaftors 400 mg reizi 12 stundās/ivakaftors 250 mg reizi 12 stundās vai placebo. Pētāmās zāles pacienti 24 nedēļas lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu, kā arī lietoja citus viņiem izrakstītos CF terapijas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, dornāzi alfa un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu). Pacienti no šīm izpētēm bija piemēroti iekļaušanai maskētā pagarinājuma pētījumā.

1. izpētē novērtēja 549 pacientus ar CF, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums 25,1 gads), ar paredzamo FEV₁ procentos (ppFEV₁) sijājošajā atlasē 40–90 (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 60,7 [diapazons: no 31,1 līdz 94,0]). 2. izpētē novērtēja 559 pacientus, kas bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums 25,0 gadi) ar ppFEV₁ sijājošajā atlasē 40–90 (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 60,5 [diapazons: no 31,3 līdz 99,8]). Tika izslēgti pacienti, kam anamnēzē bija tādu organismu kā *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus* koloniju veidošanās vai kam bijuši patoloģiski rādītāji 3 vai vairāk aknu funkcijas testos (AlAT, AsAT, AP, GGT līmenis $\geq 3 \times$ ULN vai kopējā bilirubīna līmenis $\geq 2 \times$ ULN).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā. Citi efektivitātes mainīgie mērķa kritēriji bija relatīvās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa, absolūtās ķermeņa masas indeksa (KMI) izmaiņas no sākumstāvokļa, absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa cistiskās fibrozes anketas elpošanas sistēmas sadaļā (CFQ-R), to pacientu proporcijā, kuru relatīvās izmaiņas no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā ir $\geq 5\%$, un plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits (apkopojot arī tos, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā vai antibiotiku intravenoza ievade) 24 nedēļās.

Abās izpētēs lumakaftora/ivakaftora lietošanas iznākums bija statistiski nozīmīgs uzlabojums ppFEV₁ rādītājā (5. tabula). Vidējais uzlabojums ppFEV₁ rādītājā bija straujš sākumā (15. diena) un turpinājās viscaur ārstēšanas 24 nedēļu periodā. 15. dienā terapijas iedarbības atšķirība starp lumakaftoru 400 mg/ivakaftoru 250 mg reizi 12 stundās un placebo vidējās absolūtajās izmaiņās (95 % TI) no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā bija 2,51 procentpunkts apvienotajā 1. un 2. izpētē ($P < 0,0001$). Uzlabojums ppFEV₁ rādītājos tika novērots neatkarīgi no vecuma, slimības smaguma pakāpes, dzimuma un ģeogrāfiskā reģiona. Lumakaftora/ivakaftora 3. fāzes izpētēs iekļāva 81 pacientu ar sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītāju < 40 . Terapijas iedarbības atšķirība šajā apakšgrupā bija salīdzināma ar to, kāda novērota pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju ≥ 40 . Terapijas iedarbības atšķirība 24. nedēļā apvienotajā 1. un 2. izpētē starp lumakaftoru 400 mg/ivakaftoru 250 mg reizi 12 stundās un placebo vidējās absolūtajās izmaiņās (95 % TI) no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā bija 3,39 procentpunkti ($P = 0,0382$) pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju < 40 un 2,47 procentpunkti ($P < 0,0001$) pacientiem ar ppFEV₁ rādītāju ≥ 40 .

5. tabula. Primāro un galveno sekundāro rezultātu kopsavilkums 1. izpētē un 2. izpētē*

		1. izpēte		2. izpēte		Apvienotā (1. izpēte un 2. izpēte)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 369)
Absolūtās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā (procentpunktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	2,41 ($P = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($P = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($P < 0,0001$)
	Izmaiņas grupas ietvaros	-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 ($P < 0,0001$)
Relatīvās izmaiņas ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā (%)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	4,15 ($P = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($P = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($P < 0,0001$)
	Izmaiņas grupas ietvaros	-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 ($P < 0,0001$)
Absolūtās KMI izmaiņas 24. nedēļā (kg/m²)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	0,13 ($P = 0,1938$)	–	0,36 ($P < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($P = 0,0004$)
	Izmaiņas grupas ietvaros	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 ($P < 0,0001$)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā 24. nedēļā (punktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	1,5 ($P = 0,3569$)	–	2,9 ($P = 0,0736$)	–	2,2 ($P = 0,0512$)
	Izmaiņas grupas ietvaros	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 ($P < 0,0001$)
Pacientu proporcija ar $\geq 5\%$ relatīvajām izmaiņām ppFEV₁ rādītājā 24. nedēļā	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Varbūtību attiecība	–	1,43 ($P = 0,1208$)	–	1,90 ($P = 0,0032$)	–	1,66 ($P = 0,0013$)

		1. izpēte		2. izpēte		Apvienotā (1. izpēte un 2. izpēte)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg reizi 12 h/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 369)
Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits 24 nedēļās	Gadījumu skaits (proporcija 48 nedēļās)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Proporciju attiecība	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Katrā no pētījumiem hierarhiska testēšanas procedūra par primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem katrai aktīvās terapijas grupai tika veikta, salīdzinot ar placebo grupu; katrā posmā $P \leq 0,0250$, statistiskā nozīmīguma dēļ arī visos iepriekšējos testos tika pieprasīta atbilde šim nozīmīguma līmenim.

† Norāda statistisko nozīmīgumu, kas apstiprināts hierarhiskā testēšanas procedūrā.

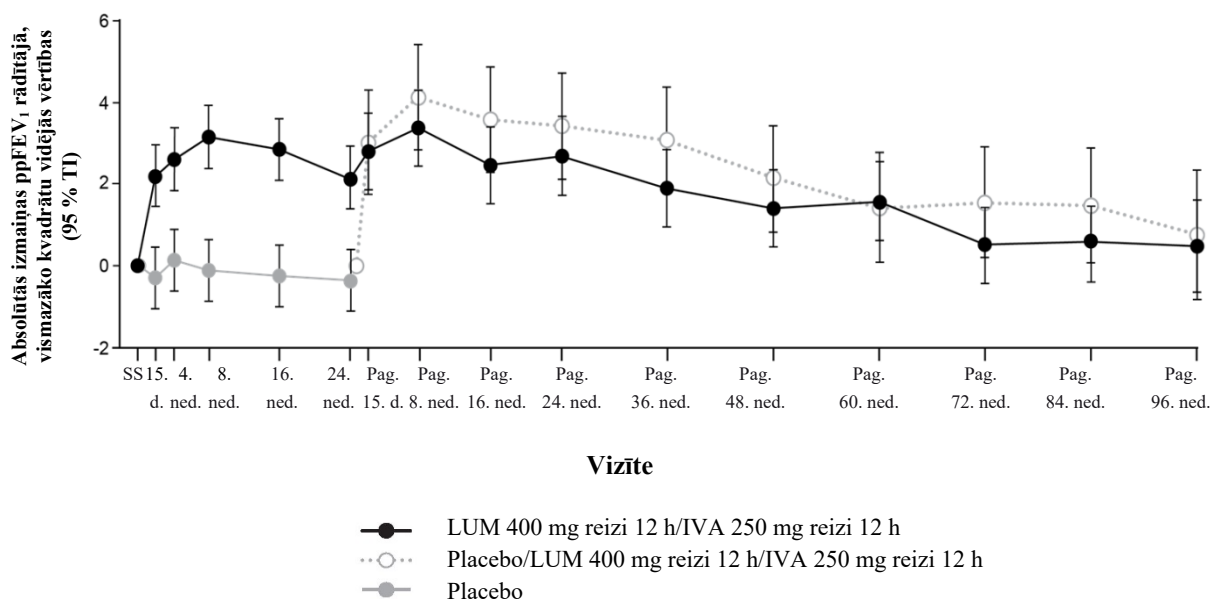
Pacientu proporcija, kam nesaasinājās plaušu slimība, 24. nedēļā nozīmīgi lielāka bija pacientu grupā, ko ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru, salīdzinot ar placebo grupu. Apvienotajā analīzē saasinājumu proporciju attiecība 24 nedēļās pacientu grupā, ko ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru (lumakaftors 400 mg/ivakaftors 250 mg reizi 12 h; n = 369), bija 0,61 ($P < 0,0001$), uzrādot 39 % samazinājumu salīdzinājumā ar placebo. Gadījumu koeficients gadā, gadu attiecinot uz 48 nedēļām, bija 0,70 lumakaftora/ivakaftora grupā un 1,14 placebo grupā. Ārstēšana ar lumakaftoru/ivakaftoru nozīmīgi samazināja saasinājumu attīstības risku, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā: par 61 %, salīdzinot ar placebo (proporciju attiecība = 0,39, $P < 0,0001$; gadījumu koeficients 48 nedēļās 0,17 lumakaftora/ivakaftora grupai un 0,45 placebo grupai), un par 56 % samazināja saasināšanās gadījumu skaitu, kad nepieciešama intravenoza antibiotiku ievade (proporciju attiecība = 0,44, $P < 0,0001$; gadījumu koeficients 48 nedēļās 0,25 lumakaftora/ivakaftora grupai un 0,58 placebo grupai). Šie rezultāti netika uzskatīti par statistiski nozīmīgiem testēšanas hierarhijas ietvaros atsevišķiem pētījumiem.

Ilgtermiņa drošuma un efektivitātes apvērsta pētījums

3. izpēte bija 3. fāzes, paralēlu grupu, daudzcentru, apvērsta pagarinājuma pētījums pacientiem ar CF, kur iekļāva vismaz 12 gadus vecus pacientus no 1. izpētes un 2. izpētes. Šis pagarinājuma pētījums bija plānots lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa lietošanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai. No 1108 pacientiem, kas 1. izpētē vai 2. izpētē bija kādā no terapijas grupām, 3. izpētē līdz papildu 96 nedēļām (t. i., kopā līdz 120 nedēļām) aktīvas terapijas kursu (600 mg lumakaftora reizi dienā/250 mg ivakaftora reizi 12 h vai 400 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h) saņēma 1029 pacienti (93 %). Šā pagarinājuma pētījuma primārajā efektivitātes analīzē ietilpa dati līdz 3. izpētes 72. nedēļai, kā arī jutīguma analīze, kurā ietilpa dati līdz 3. izpētes 96. nedēļai.

Pacientiem, ko 1. izpētē vai 2. izpētē ārstēja ar lumakaftoru/ivakaftoru, novēroja iedarbību, kas 3. izpētē pēc papildu 96 nedēļām saglabājās attiecībā uz sākotnējo rādītāju. Pacientiem, kam placebo lietošanu mainīja uz aktīvo terapiju, novēroja 1. izpētē vai 2. izpētē ar lumakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem līdzīgas izmaiņas (skatīt 5. tabulu). 3. izpētes rezultāti atainoti 1. attēlā un 6. tabulā.

1. attēls. Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa paredzamā FEV₁ procentos katrā vizītē†



† No 1., 2. un 3. izpētes.

6. tabula. Lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa iedarbība 3. izpētē*

Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Pāreja no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ivakaftoru 250 mg reizi 12 h (n = 176)**			Lumakaftors 400 mg reizi 12 h/ivakaftors 250 mg reizi 12 h (n = 369)†		
	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība
Sākumstāvokļa ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolūtās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa (procentpunktos)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relatīvās ppFEV₁ rādītāja izmaiņas no sākumstāvokļa (%)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Pāreja no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ivakaftoru 250 mg reizi 12 h (n = 176)**			Lumakaftors 400 mg reizi 12 h/ivakaftors 250 mg reizi 12 h (n = 369)†		
	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība	Vidējais (SN)	Vismazāko kvadrātu vidējās vērtības (95 % TI)	P vērtība
Sākumstāvokļa KMI (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolūtās KMI izmaiņas no sākumstāvokļa (kg/m²)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Sākumstāvokļa CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolūtās CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa (punktos)						
Pagarinājuma 72. nedēļa		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Pagarinājuma 96. nedēļa		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Plaušu slimību saasināšanās skaits (gadījumi) ** † ***						
Gadījumu skaits pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Gadījumu skaits, kad vajadzīga pacienta ievietošana stacionārā, pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Gadījumu skaits, kad vajadzīga antibiotiku intravenoza ievade, pacientgadā (95 % TI) (proporcija 48 nedēļās)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Šā pētījuma 72 nedēļas pabeidza pavisam 82 % (421 no 516 atbilstošiem pacientiem), bet 96 nedēļas pabeidza 42 %.

Vairākums pacientu dalību pārtrauca citu iemeslu, ne drošuma, dēļ.

** Pacientiem, kas turpināja dalību no 1. un 2. izpētes (pārgāja no placebo uz lumakaftora/ivakaftora grupu), kopējais iedarbības laiks bija līdz 96 nedēļām. Iegūtie dati lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h devas grupai atbilst ieteicamajai devai.

*** Gadījumu koeficientu pacientgadā attiecināja uz 48 nedēļām.

† Pacientiem, kas turpināja dalību no 1. un 2. izpētes (pārgāja no lumakaftora/ivakaftora uz lumakaftora/ivakaftora grupu), kopējais iedarbības laiks bija līdz 120 nedēļām. Iegūtie dati lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h devas grupai atbilst ieteicamajai devai.

‡ Sākumstāvoklis pārejas grupā no placebo uz lumakaftoru 400 mg reizi 12 h/ivakaftoru 250 mg reizi 12 h bija 3. izpētes sākumstāvoklis. Sākumstāvoklis lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h grupā bija 1. un 2. izpētes sākumstāvoklis.

Izpēte pacientiem ar CF un heterozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā

4. izpēte bija daudzcentru, dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts 2. fāzes pētījums par 125 pacientiem ar CF, kuri ir 18 gadu veci vai vecāki un kuriem ppFEV₁ rādītājs ir 40–90, ietverot šīs robežvērtības, un kuriem ir F508del mutācija vienā alēlē, bet mutācijai otrā alēlē vai nu paredzams CFTR produkcijas trūkums, vai arī CFTR nereaģē uz ivakaftoru *in vitro*.

Pacienti papildus viņiem izrakstītajiem CF terapijas līdzekļiem lietoja vai nu lumakaftoru/ivakaftoru (n = 62), vai placebo (n = 63). Primārais mērķa kritērijs bija plaušu funkcijas uzlabošanās 56. dienā, kas noteikta pēc vidējām absolūtajām izmaiņām ppFEV₁ rādītājā no sākumstāvokļa.

Lumakaftora/ivakaftora lietošanas iznākums nebija nedz nozīmīgs ppFEV₁ uzlabojums, salīdzinot ar placebo lietošanu pacientiem ar CF un heterozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā (terapijas iedarbības atšķirība 0,60 [P = 0,5978]), nedz būtiska KMI vai ķermeņa masas uzlabošanās (skatīt

4.4. apakšpunktu).

Izpētes pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar CF un homozigotu F508del mutāciju CFTR gēnā

7. izpēte bija 24 nedēļas ilgs ar placebo kontrolēts 3. fāzes klīniskais pētījums 204 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar CF (vidējais vecums 8,8 gadi). 7. izpētē novērtēja pacientus ar plaušu klīrensa indeksu (*lung clearance index, LCI_{2,5}*) $\geq 7,5$ sākotnējā sijājošās atlasēs vizītē (sākumstāvokļa vidējais LCI_{2,5} 10,28 [diapazons: no 6,55 līdz 16,38]) un ppFEV₁ ≥ 70 sijājošajā atlasē (sākumstāvokļa vidējais ppFEV₁ 89,8 [diapazons: no 48,6 līdz 119,6]). Pacienti papildus viņiem izrakstītajiem CF terapijas līdzekļiem lietoja vai nu 200 mg lumakaftora/250 mg ivakaftora ik pēc 12 stundām (n = 103), vai placebo (n = 101). Tika izslēgti pacienti, kam bijuši patoloģiski rādītāji 2 vai vairāk aknu funkcijas testos (AlAT, AsAT, AP, GGT līmenis $\geq 3 \times$ ULN) vai AlAT vai AsAT līmenis $> 5 \times$ ULN, vai kopējā bilirubīna līmenis $> 2 \times$ ULN.

Primārais efektivitātes kritērijs bija absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa LCI_{2,5} rādītājā 24. nedēļās. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra vidējās absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa hlorīda līmenī sviedros 15. dienā un 4. nedēļā, kā arī 24. nedēļā (skatīt sadaļu “Farmakodinamiskā iedarbība”), absolūtās KMI izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā, absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa CFQ-R anketas elpošanas sistēmas sadaļā 24 nedēļās. Šie rezultāti apkopoti tālāk 7. tabulā.

7. tabula. Primāro un galveno sekundāro rezultātu kopsavilkums 7. izpētē

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg reizi 12 h (n = 103)
Primārais mērķa kritērijs			
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa plaušu klīrensa indeksā (LCI_{2,5}) 24 nedēļās	Terapijas iedarbības atšķirība	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Izmaiņas grupas ietvaros	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji*			
Absolūtās KMI izmaiņas 24. nedēļā (kg/m²)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	0,11 (P = 0,2522)
	Izmaiņas grupas ietvaros	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolūtās izmaiņas CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā 24 nedēļās (punktos)	Terapijas iedarbības atšķirība	–	2,5 (P = 0,0628)
	Izmaiņas grupas ietvaros	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Izpētē ietvēra galvenos sekundāros mērķa kritērijus un citus sekundāros mērķa kritērijus.

Paredzamo FEV₁ procentos arī novērtēja kā klīniski nozīmīgu citu sekundāro mērķa kritēriju. Lumakaftora/ivakaftora grupā terapijas iedarbības atšķirība absolūtajās izmaiņās no sākumstāvokļa ppFEV₁ rādītājā 24 nedēļās bija 2,4 (P = 0,0182).

Vismaz 6 gadus vecus pacientus ar CF no 6. un 7. izpētes iekļāva 3. fāzes, daudzcentru, apvērsta pagarinājuma pētījumā (9. izpēte). Šis pagarinājuma pētījums bija plānots lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa lietošanas drošuma un efektivitātes novērtēšanai. No 262 pacientiem, kas 6. izpētē vai 7. izpētē bija kādā no terapijas grupām, pagarinājuma pētījumā līdz papildu 96 nedēļām (t. i., kopā līdz 120 nedēļām) aktīvas terapijas kursu (no 6 līdz < 12 gadus veci pacienti saņēma 200 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h; ≥ 12 gadus veci pacienti saņēma 400 mg lumakaftora reizi 12 h/250 mg ivakaftora reizi 12 h) saņēma 239 pacienti (91 %) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sekundārie efektivitātes rezultāti un plaušu slimību saasināšanās gadījumu rādītāja pacientgadā dati apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Lumakaftora/ivakaftora ilgtermiņa iedarbība 9. izpētē

	Pāreja no placebo uz lumakaftoru/ivakaftoru (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftors/ivakaftors – lumakaftors/ivakaftors (L/I-L/I) (n = 143)*
Sākumstāvoklis un mērķa kritērijs	Vidējais (SN) n = 101	Vidējais (SN) n = 128
Sākumstāvokļa $LCI_{2,5}^{\ddagger**}$	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Absolūtās $LCI_{2,5}$ izmaiņas no sākumstāvokļa		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Sākumstāvokļa $\dot{V}_{E\max}$ (kg/m ²) [‡]	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Absolūtās $\dot{V}_{E\max}$ izmaiņas no sākumstāvokļa (kg/m²)		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Sākumstāvokļa CFQ-R [‡] elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Absolūtās CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa (punktos)		
Pagarinājuma 96. nedēļa	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Plaušu slimību saasināšanās skaits (gadījumi) (7. izpētes FAS un ROS)[†]		
Gadījumu skaits pacientgadā (95 % TI)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Pacienti, kas 7. izpētē saņēma placebo (n = 96) un kam pagarinājuma pētījumā terapiju mainīja uz aktīvo terapiju ar LUM/IVA (P-L/I). Pacienti, ko kādā no iepriekšējiem pētījumiem [6. izpēte (n = 49) vai 7. izpēte (n = 94)] ārstēja ar LUM/IVA un kas pagarinājumā turpināja ar aktīvo terapiju ar LUM/IVA (L/I-L/I).

‡ Sākumstāvoklis abām grupām (P-L/I un L/I-L/I) bija 6. izpētes un 7. izpētes (iepriekšējais pētījums) sākumstāvoklis, un atbilstošais n attiecas uz analīzes kopu iepriekšējā pētījumā.

** LCI apakšpētījumā piedalījās 117 pacienti L/I-L/I grupā un 96 pacienti P-L/I grupā.

† FAS (full analysis set) = pilnās analīzes kopā (n = 103) iekļauti pacienti, kas saņēma L/I 7. izpētē un 9. izpētē un kas novērtēti kumulatīvajā pētījuma laikā attiecībā uz L/I; ROS (rollover set) = apvērstajā kopā (n = 96) iekļauti pacienti, kas saņēma placebo 7. izpētē un L/I 9. izpētē un kas novērtēti pašreizējā pētījuma laikā 9. izpētē.

8. izpēte: drošuma un panesības pētījums pediatrikajiem pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, kuriem ir CF un homozigota F508del mutācija CFTR gēnā

8. izpētē novērtēja 60 pacientus vecumā no 2 līdz 5 gadiem sijājošās atlases brīdī (vidējais vecums pētījuma sākumā 3,7 gadi). Atbilstoši pacientu ķermeņa masai sijājošās atlases brīdī pacientiem 24 nedēļas papildus viņiem izrakstītajiem CF terapijas līdzekļiem ik pēc 12 stundām deva granulas, tās samaisot ar pārtiku, devā lumakaftors 100 mg/ivakaftors 125 mg pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 14 kg (n = 19) vai lumakaftors 150 mg/ivakaftors 188 mg pacientiem ar ķermeņa masu 14 kg vai lielāku (n = 41). Lai novērtētu ietekmi, zāles nelietojot, pēc 2 nedēļas ilga izvadišanas no organisma perioda pacientiem bija jāierodas drošuma apsekošanas vizītē.

Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa hlorīda līmenī sviedros 24. nedēļā un absolūtās izmaiņas kopš 24. nedēļas hlorīda līmenī sviedros 26. nedēļā (skatīt sadaļu "Farmakodinamiskā iedarbība"), kā arī 9. tabulā norādītos mērķa kritērijus. Šo izmaiņu apmēra klīniskā nozīmība bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar cistisko fibrozi nav noskaidrota ilgstošākā ārstēšanā.

9. tabula. Sekundāro rezultātu kopsavilkums 8. izpētē

Sekundārie mērķa kritēriji*	LUM/IVA
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ķermeņa masas indeksā (KMI)	n = 57 0,27 95 % TI: 0,07, 0,47; P = 0,0091
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa KMI standartizētajā vērtībā pēc vecuma normām	n = 57 0,29 95 % TI: 0,14, 0,45; P = 0,0003
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ķermeņa masā (kg)	n = 57 1,4 95 % TI: 1,2, 1,7; P < 0,0001
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ķermeņa masas standartizētajā vērtībā pēc vecuma normām	n = 57 0,26 95 % TI: 0,15, 0,38; P < 0,0001
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa augumā (cm)	n = 57 3,6 95 % TI: 3,3, 3,9; P < 0,0001
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa auguma standartizētajā vērtībā pēc vecuma normām	n = 57 0,09 95 % TI: 0,02, 0,15; P = 0,0104
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ekskrementu elastāzes-1 (FE-1) līmenī (µg/g)**	n = 35 52,6 95 % TI: 22,5, 82,7; P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95 % TI: -1,17, 0,02; P = 0,0559

Piezīme. P vērtības tabulā ir nominālās vērtības.

* Norādītajiem mērķa kritērijiem absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa ir vidējās absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa 24. nedēļā.

** Visiem pacientiem pētījuma sākumā bija aizkuņģa dziedzera mazspēja. Trīs no 48 pacientiem, kam ekskrementu elastāzes-1 vērtības pētījuma sākumā bija < 100 µg/g, 24. nedēļā sasniedza ≥ 200 µg/g.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Orkambi vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar cistisko fibrozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lumakaftors apmēram 2 reizes stiprāk iedarbojas (mērot AUC) veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem, ja salīdzina ar iedarbību pacientiem ar CF. Ivakaftora iedarbība veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un pacientiem ar CF ir līdzīga. Devas lietojot divreiz dienā, lumakaftora un ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā veseliem cilvēkiem parasti tika sasniegta apmēram 7 terapijas dienās, uzkrāšanās koeficients lumakaftoram bija apmēram 1,9. Tā kā lumakaftors inducē CYP3A, tad ivakaftora līdzsvara koncentrācija ir mazāka nekā 1. dienā konstatētā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc lumakaftora 400 mg reizi 12 h/ivakaftora 250 mg reizi 12 h iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas $AUC_{0-12\text{ h}}$ un C_{\max} līdzsvara koncentrācijas vidējais (\pm SN) rādītājs attiecīgi bija 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{st./ml}$ un 25,0 (7,96) $\mu\text{g/ml}$ lumakaftoram un attiecīgi 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{st./ml}$ un 0,602 (0,304) $\mu\text{g/ml}$ ivakaftoram. Pēc tikai ivakaftora 150 mg reizi 12 h iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas $AUC_{0-12\text{ h}}$ un C_{\max} līdzsvara koncentrācijas vidējais (\pm SN) rādītājs attiecīgi bija 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{st./ml}$ un 1,12 (0,319) $\mu\text{g/ml}$.

Uzsūkšanās

Pēc vairākām iekšķīgi lietotām lumakaftora devām lumakaftora iedarbība ik pēc 24 stundām parasti palielinājās proporcionāli devai diapazonā no 50 mg līdz 1000 mg. Lumakaftora iedarbība palielinājās apmēram 2,0 reizes, ja to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar neēšanu. Lumakaftora t_{\max} mediāna (diapazons) ir apmēram 4,0 stundas (2,0; 9,0), ja zāļu lietotājs ir paēdis.

Pēc vairākām iekšķīgi lietotām ivakaftora devām kombinācijā ar lumakaftoru ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 250 mg ik pēc 12 stundām. Ivakaftora iedarbība pēc lietošanas kombinācijā ar lumakaftoru palielinājās apmēram 3 reizes, ja veseli brīvprātīgie to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu. Tāpēc lumakaftors/ivakaftors jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Ivakaftora t_{\max} mediāna (diapazons) ir apmēram 4,0 stundas (2,0; 6,0), ja zāļu lietotājs ir paēdis.

Izkliede

Apmēram 99 % lumakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu. Ja paēduši pacienti ar CF ik pēc 12 stundām iekšķīgi lietojuši 400 mg, tipisks šķietamais izklijes tilpums centrālajiem un perifēriskajiem nodalījumiem [variācijas koeficients procentos (CV)] tika aprēķināts attiecīgi 23,5 l (48,7 %) un 33,3 l (30,5 %).

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un albumīnu. Ik pēc 12 stundām iekšķīgi lietojot 250 mg ivakaftora kombinācijā ar lumakaftoru, tipisks šķietamais izklijes tilpums centrālajiem un perifēriskajiem nodalījumiem (CV) tika aprēķināts attiecīgi 95,0 l (53,9 %) un 201 l (26,6 %).

Pētījumi *in vitro* norāda, ka lumakaftors ir krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP) substrāts.

Biotransformācija

Lumakaftora metabolizēšanās cilvēkiem nenotiek plašā mērā, lielākā daļa lumakaftora neizmainītā veidā izdalās ar fecēm. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka lumakaftors metabolizējas lielākoties oksidācijas un glikuronizācijas veidā.

Ivakaftors cilvēkiem metabolizējas plaši. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

Eliminācija

Pēc lumakaftora iekšķīgas lietošanas lielākā daļa (51 %) lumakaftora neizmainītā veidā izdalās ar fēcēm. Lumakaftora izdalīšanās neizmainītu zāļu veidā ar urīnu ir niecīga. Šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 26 stundas. Lumakaftora tipiskais šķietamais klirens CL/F (CV) pacientiem ar CF ticis aprēķināts kā 2,38 l/st. (29,4 %).

Pēc iekšķīgas tikai ivakaftora lietošanas lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas izvadās ar fēcēm. Ivakaftora izdalīšanās neizmainītu zāļu veidā ar urīnu ir niecīga. Ivakaftoru lietojot kopā ar lumakaftoru, ivakaftora eliminācijas pusperiods veseliem cilvēkiem ir apmēram 9 stundas. Tipisks ivakaftora CL/F (CV), ja ivakaftors lietots kombinācijā ar lumakaftoru, pacientiem ar CF ticis aprēķināts kā 25,1 l/st. (40,5 %).

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pēc vairākām 10 dienas iekšķīgi lietotām lumakaftora/ivakaftora devām izpētes dalībniekiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 7 līdz 9) iedarbība bija spēcīgāka ($AUC_{0-12\text{ st.}}$ par apmēram 50 % un C_{\max} par apmēram 30 %) nekā veseliem cilvēkiem ar atbilstīgiem demogrāfiskajiem rādītājiem. Vieglu aknu darbības traucējumu (A kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 5 līdz 6) iespaids uz lumakaftora farmakokinētiku, lietojot kombinācijā ar ivakaftoru, nav pētīts, taču iedarbības pieaugums paredzams mazāk par 50 %.

Pētījumi pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child–Pugh* klasifikācijas, punktu skaits no 10 līdz 15) nav veikti, taču iedarbība paredzama spēcīgāka nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lumakaftora/ivakaftora farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai lumakaftora lietošanu lumakaftora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 8,6 % no kopējās radioaktivitātes tika atgūts urīnā ar 0,18 % kā neizmainītu pirmavotu). Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai ivakaftora lietošanu ivakaftora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 6,6 % no kopējās radioaktivitātes tika atgūts urīnā). Populācijas farmakokinētikas analīze par klirensu salīdzinājumā ar kreatinīna klirensu neuzrāda nekādu tendenci pētījumu dalībniekiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Lumakaftora/ivakaftora drošums un efektivitāte, lietojot 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, līdz šim nav pierādīta.

Dzimums

Dzimuma ietekme uz lumakaftora farmakokinētiku tika novērtēta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi par datiem no klīniskajiem pētījumiem, kur lumakaftors lietots kombinācijā ar ivakaftoru. Rezultāti liecina, ka nav klīniski nozīmīgu atšķirību lumakaftora vai ivakaftora farmakokinētikas parametros vīriešiem un sievietēm. Dzimuma dēļ devu pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Pamatojoties uz populācijas (FK) analīzi, iedarbība pieaugušajiem un pediātriskajai populācijai ir līdzīga, dati apkopoti tālāk 10. tabulā.

10. tabula. Lumakaftora un ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas

Vecuma grupa	Deva	Lumakaftora vidējais (SN) AUC _{ss} (µg/ml*h)	Ivakaftora vidējais (SN) AUC _{ss} (µg/ml*h)
Pacienti vecumā no 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa mazāka par 14 kg	lumakaftora 100 mg/ivakaftora 125 mg paciņa ik pēc 12 stundām	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacienti vecumā no 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa 14 kg vai lielāka	lumakaftora 150 mg/ivakaftora 188 mg paciņa ik pēc 12 stundām	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem	lumakaftors 200 mg/ivakaftors 250 mg ik pēc 12 stundām	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem	lumakaftors 400 mg/ivakaftors 250 mg ik pēc 12 stundām	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lumakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Specifiski pētījumi, lai novērtētu lumakaftora iespējamo fototoksiskumu, nav veikti; tomēr pieejamo neklīnisko un klīnisko datu izvērtējums neliecina par fototoksiskuma tendenci.

Ivakaftors

Efektus atkārtotu devu pētījumos novēroja vienīgi pēc tādas iedarbības, kas uzskatāma par pietiekami pārmērīgu (> 25, > 45 un > 35 reizes attiecīgi pelēm, žurkām un suņiem) no maksimālās cilvēkam pieļaujamās ivakaftora iedarbības, lietojot Orkambi, un tas norāda par mazu saistību ar klīnisko lietošanu. Neklīniskie dati, spriežot pēc genotoksicitātes un kancerogenitātes standartpētījumiem, neatklāj īpašu apdraudējumu cilvēkiem.

Farmakoloģiskais drošums

Ivakaftors radīja no koncentrācijas atkarīgu nomācošu iedarbību uz hERG (ar *human ether-à-go-go* saistītais gēns) astes impulsā ar IC₁₅ 5,5 µM, salīdzinot ar C_{max} (1,5 µM) ivakaftoram terapeitiskā lumakaftora/ivakaftora devā. Tomēr ivakaftora inducēta QT pagarināšanās netika novērota nedz suņu telemetrijas pētījumā, kad dzīvniekiem ievadīja pa vienai devai līdz 60 mg/kg, nedz arī EKG mērījumos, kas tika veikti 1 gadu ilgus atkārtotu devu (60 mg/kg/dienā) pētījumos ar suņiem (C_{max} pēc 365 dienām = no 36,2 līdz 47,6 µM). Ivakaftors izraisīja no devas atkarīgu pārejošu asinsspiediena parametru paaugstināšanos suņiem pēc vienas iekšķīgas devas līdz 60 mg/kg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors nebija teratogēns, grūsnām žurku un trušu mātītēm augļa attīstības organogēnēzes stadijā iekšķīgi lietojot devu, kas attiecīgi apmēram 7 reizes (ivakaftora un metabolītu iedarbība) un 46 reizes (ivakaftora iedarbība) pārsniedza cilvēkam terapeitisku lumakaftora/ivakaftora devu. Žurkām lietojot mātītei toksisku devu, ivakaftors izraisīja augļa ķermeņa masas samazināšanos, biežāku kakla ribu, hipoplastisku ribu un izlocītu ribu noviržu sastopamību, kā arī krūšu kaula nesimetriskuma veidošanos, piemēram, fūzijas. Nav zināms, cik nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

Ivakaftors pavājināja fertilitāti un reproduktīvo spēju rādītājus žurku tēviņiem un mātītēm, lietojot 200 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība attiecīgi apmēram 11 un 7 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC, kas ekstrapolēti no iedarbības 90. dienā, lietojot 150 mg/kg/dienā 6 mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, un no iedarbības grūsnības perioda 17. dienā eksperimentālā embrionālās attīstības pētījumā šai sugai), ja mātītes devas saņēma pirms grūsnības un tās agrīnā posmā. Nekādi

efekti nedz tēviņiem, nedz mātītēm uz fertilitāti un reproduktīvo spēju rādītājiem netika novēroti, lietojot ≤ 100 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība attiecīgi apmēram 8 un 5 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC, kas ekstrapolēti no iedarbības 90. dienā, lietojot 100 mg/kg/dienā 6 mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, un no iedarbības grūsnības perioda 17. dienā embrionālās attīstības pētījumā šai sugai). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

Attīstība pirms un pēc dzimšanas

Ivakaftors neradīja attīstības defektus grūсно žurku mātīšu pēcnācējiem, kuras no grūsnības iestāšanās līdz radībām un zīdīšanas pārtraukšanai saņēma 100 mg/kg/dienā (uzkrātā iedarbība apmēram 4 reizes pārsniedza Orkambi sastāvdaļas ivakaftora maksimālo cilvēkiem ieteikto devu, ņemot vērā ivakaftora un tā metabolītu summētos AUC). Lietojot devas virs 100 mg/kg/dienā, izdzīvošanas un laktācijas rādītāji bija attiecīgi 92 % un 98 % no kontroles vērtībām, kā arī samazinājās mazuļu ķermeņa masa.

Juvenīlie dzīvnieki

Apliecinājumi par kataraktas veidošanos konstatēti juvenilām žurkām, lietojot 0,32 reizes lielāku devu par cilvēkam vislielāko ieteikto, atbilstīgi sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas līdztekus lietots ar lumakaftoru kā Orkambi. Katarakta netika novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātītēm, apstrādājot tās augļa attīstības organoģenēzes stadijā, nedz žurkulēniem, kas pirms atšķiršanas no mātes zināmu daudzumu saņēma, barojoties ar pienu, nedz atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar ivakaftoru. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

Lumakaftors un ivakaftors

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos par lumakaftora un ivakaftora vienlaicīgu ievadi īpašs apdraudējums cilvēkiem papildu un/vai sinerģiskas toksicitātes potenciāla izteiksmē netika atklāts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromelozes acetāta sukcināts
Povidons (K30)
Nātrija laurilsulfāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums saglabā stabilitāti vienu stundu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Orkambi granulas ir iepakotas folijas slāņu [biaksiāli orientēta polietilēna tereftalāta/polietilēna/folijas/polietilēna (BOPET/PE/folija/PE)] paciņā.

Iepakojuma lielums: 56 (4 maciņi pa 14 paciņām maciņā) paciņas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Lielbritānija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pieteikuma iesniedzējam jāorganizē ilgtermiņa novērojuma pētījums 5 gadu garumā ar lumakaftoru/ivakaftoru pacientiem ar cistisko fibrozi, šajā pētījumā iekļaujot arī mikrobioloģiskos un klīniskos mērķa kritērijus (piemēram, slimības saasināšanās) atbilstīgi apstiprinātam protokolam. Pieteikuma iesniedzējam ikgadējā analīze jāiesniedz decembrī no 2017. gada līdz 2020. gadam, bet galīgais klīniskā pētījuma ziņojums – līdz 2021. gada decembrim.	Galīgais klīniskā pētījuma ziņojums – 2021. gada decembris
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): pieteikuma iesniedzējam atbilstīgi saskaņotam protokolam jāveic ilgtermiņa efektivitātes pētījums, lai salīdzinātu slimības progresēšanu bērniem ar CF, kuriem ir homozigota <i>F508del</i> – <i>CFTR</i> un kuri Orkambi terapijas sākumā ir vecumā no 2 līdz 5 gadiem, un slimības progresēšanu vienlaicīgi saskaņotā kohortā bērniem ar CF, kuri nekad nav ārstēti ar Orkambi, papildus longitudināli pētītai vēsturiskai kohortai.	Starpposma analīze – 2022. gada decembris Galīgais ziņojums – 2025. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

112 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 28 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Orkambi 100/125 tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

No rīta

Vakarā

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE – ATSEVIŠĶS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/003 28 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Orkambi 200/125

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**ĀRĒJĀ KASTĪTE – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMS – AR NORĀDI UZ ZILA FONĀ
("BLUE BOX")**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 112 (4 iepakojumi pa 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/001 112 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi pa 28 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Orkambi 200/125

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
IEKŠĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMĀ

Bez “BLUE BOX”

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 200 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nevar pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/001 112 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 200 mg/125 mg tabletes
lumacaftorum/ivacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

No rīta

Vakarā

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulū paciņa satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

granulas

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi pa 14 paciņām maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai atvērtu, pacelt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Orkambi 100/125 granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulū paciņa satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

granulas

14 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanas norādījumi

- Parastā deva: **vienu** ORKAMBI granulū **paciņu** lietot **ik pēc 12 stundām**.
- Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecuma grupai piemērotas mīkstsas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks. Visu apēd vai izdzer. Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

No rīta

Vakarā

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/006

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Orkambi 100 mg/125 mg granulas
lumacaftorum/ivacaftorum

Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulū paciņa satur 150 mg lumakaftora un 188 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

granulas

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi pa 14 paciņām maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Lai atvērtu, pacelt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Orkambi 150/188

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MACIŅŠ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā
lumacaftorum/ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra granulū paciņa satur 150 mg lumakaftora un 188 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

granulas

14 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanas norādījumi

- Parastā deva: **vienu** ORKAMBI granulū **paciņu** lietot **ik pēc 12 stundām**.
- Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecuma grupai piemērotas mīkstsas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks. Visu apēd vai izdzer. Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

No rīta
Vakarā

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1059/007

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Orkambi 150 mg/188 mg granulas
lumacaftorum/ivacaftorum

Iekšķīgai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

lumacaftorum/ivacaftorum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Orkambi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Orkambi lietošanas
3. Kā lietot Orkambi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Orkambi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Orkambi un kādam nolūkam to lieto

Orkambi satur divas aktīvās vielas: lumakaftoru un ivakaftoru. Tās ir zāles, ko lieto cistiskās fibrozes (CF) ilgtermiņa ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir specifiskas izmaiņas (proti, *F508del* mutācija), kas skar proteīna gēnu, kuru sauc par cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatoru (CFTR), kam ir ļoti svarīga nozīme gļotu plūsmas regulēšanā plaušās. Cilvēkiem ar šo mutāciju uzrādīsies patoloģisks CFTR proteīns. Šūnas sastāv no divām *CFTR* gēna kopijām; Orkambi lieto pacientiem, kam abas kopijas skārusi *F508del* mutācija (homozigotas).

Lumakaftors un ivakaftors kopīgi darbojas patoloģiska CFTR proteīna funkcijas uzlabošanā. Lumakaftors palielina pieejamā CFTR daudzumu, bet ivakaftors palīdz normalizēt patoloģiskā proteīna darbību.

Orkambi var atvieglot elpošanu, uzlabojot Jūsu plaušu darbību. Jūs, iespējams, arī ievērosiet, ka var ātrāk pieņemt svarā.

2. Kas Jums jāzina pirms Orkambi lietošanas

Nelietojiet Orkambi šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret lumakaftoru, ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orkambi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Orkambi drīkst lietot tikai tie pacienti, kam ir divas *F508del* mutācijas kopijas *CFTR* gēnā.

Pirms Orkambi lietošanas konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir teikts, ka Jums ir **aknu vai nieru** slimība, jo ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Orkambi deva.

Dažiem cilvēkiem, kas lieto Orkambi, bieži konstatētas aknu asinsanalīžu rādītāju izmaiņas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforts labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- apetītes zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns;
- apjukums.

Pirms Orkambi lietošanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, ārstam vairākkārt jāveic asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību.

Pacientiem, kas sākuši lietot Orkambi, jo īpaši pacientiem ar pasliktinātiem plaušu darbības rādītājiem, konstatēti tādi elpošanas sistēmas traucējumi kā **elpas trūkums vai sasprindzinājums krūškurvī, vai elpceļu sašaurināšanās**. Ja Jūsu plaušu funkciju rādītāji ir pasliktināti, tad Orkambi kursa sākumā ārsts, iespējams, uzraudzīs Jūs rūpīgāk.

Dažiem ar Orkambi ārstētiem pacientiem novērota **asinsspiediena paaugstināšanās**. Terapijas ar Orkambi laikā ārsts, iespējams, kontrolēs Jūsu asinsspiedienu.

Dažiem bērniem un pusaudžiem, kas ārstēti ar Orkambi un atsevišķi ar ivakaftoru (vienu no Orkambi sastāvdaļām), atzīmēta **acs lēcas apduļķošanās** (katarakta) bez ietekmes uz redzi. Pirms terapijas ar Orkambi un tās gaitā ārsts, iespējams, vairākkārt izmeklēs Jūsu acu stāvokli.

Orkambi lietošana nav ieteicama pacientiem, kam veikta **kāda orgāna transplantācija**.

Par 6 gadiem jaunāki bērni

Bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, Orkambi tabletes lietot nevajadzētu. Bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, piemērotākas ir citas šo zāļu formas (granulas paciņā); konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Citas zāles un Orkambi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šeit nosauktajām zālēm.

- Antibiotikas (izmanto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanā), piemēram: telitromicīns, klaritromicīns, rifampicīns, rifabutīns, rifapentīns, eritromicīns.
- Pretkrampju zāles (izmanto krampju lēkmju [epilepsijas lēkmju] ārstēšanā), piemēram: fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns.
- Benzodiazepīni (izmanto trauksmes vai bezmiega [nespējas gulēt, aizmigt], satraukuma utt. ārstēšanā), piemēram: midazolāms, triazolāms.
- Pretsēnīšu zāles (izmanto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanā), piemēram: flukonazols, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols.

- Imūnsistēmas darbības nomācēji (izmanto pēc orgānu transplantācijas), piemēram: ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms.
- Augu valsts izcelsmes zāles, piemēram: asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- Pretalerģijas zāles (izmanto alerģiju un/vai astmas ārstēšanā), piemēram: montelukasts, feksofenadīns.
- Antidepresanti (izmanto depresijas ārstēšanā), piemēram: citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns, bupropions.
- Pretiekaisuma zāles (izmanto iekaisuma ārstēšanā), piemēram: ibuprofēns.
- H2 antagonisti (izmanto skābes produkcijas samazināšanai kuņģī), piemēram: ranitidīns.
- Sirds glikozīdi (izmanto vieglas līdz vidēji smagas sastrēguma sirds mazspējas un sirdsdarbības ritma traucējumu (ātriju fibrilācijas jeb priekškambaru mirdzaritmijas) ārstēšanai), piemēram: digoksīns.
- Antikoagulanti (izmanto, lai asinis un asinsvadus aizsargātu no recekļu veidošanās un vēršanās plašumā), piemēram: varfarīns, dabigatrāns.
- Kontracepcijas līdzekļi (izmanto, lai izsargātos no grūtniecības): gan iekšķīgi lietojamie, injicējamie, implantējamie kontracepcijas līdzekļi, gan kontraceptīvie ādas plāksteri, kuru sastāvā var būt etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni. Tos nedrīkst uzskatīt par efektīvu dzimstības kontroles metodi, ja līdztekus lieto Orkambi.
- Kortikosteroīdi (izmanto iekaisumu ārstēšanai): metilprednizolons, prednizons.
- Protonu sūkņa inhibitori (izmanto skābes atvīlņa un čūlu ārstēšanai): omeprazols, esomeprazols, lansoprazols.
- Iekšķīgi lietojamie hipoglikemizējošie līdzekļi (izmanto 2. tipa cukura diabēta kontrolēšanai): repaglinīds.

Ir saņemti ziņojumi par pseidopozitīviem urīna testu rezultātiem tetrahidrokanabinola (THC – no kaņepēm iegūtu produktu aktīva sastāvdaļa) skrīningam pacientiem, kas lieto Orkambi. Rezultātu pārbaudei ārsts var pieprasīt citu testu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja iespējams, grūtniecības periodā ieteicams izvairīties no Orkambi lietošanas, un ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.

Nav zināms, vai lumakaftors vai ivakaftors izdalās cilvēka pienā. Ja plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Orkambi lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums ieteicamāk ir pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt lumakaftora/ivakaftora lietošanu. Ārsts izvērtēs ieguvumu, kāds bērnam ir no barošanas ar krūti, un ieguvumu, kāds Jums ir no terapijas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pacientiem, kas lietojuši ivakaftoru, vienu no Orkambi sastāvdaļām, **ziņots par reiboni**, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Jums rodas reibonis, tad vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus Jūs drīkstat tikai tad, kad šis simptoms ir izzudis.

Ja Orkambi lietošanas laikā bērnam rodas reibonis, bērnam nav ieteicams braukt ar velosipēdu vai darīt ko citu, kam jāvelta pilna uzmanība, kamēr šis simptoms nav izzudis.

Orkambi satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Orkambi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir divas tabletes no rīta un divas tabletes vakarā (ar 12 stundu starplaiku). Kopā tās ir četras tabletes dienā, kas jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu.

Dažādām vecuma grupām ir atšķirīga stipruma Orkambi tabletes. Pārbaudiet, vai Jums nozīmētas pareizās tabletes (skatīt tālāk).

Vecums	Tabletes	Deva
No 6 līdz 11 gadiem	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletes no rīta 2 tabletes vakarā
12 gadus veci un vecāki	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletes no rīta 2 tabletes vakarā

Orkambi lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, ārstam, iespējams, vajadzēs Orkambi devu samazināt, jo Jūsu aknas Orkambi neizvada vienlīdz ātri kā cilvēkiem, kam aknu darbība ir normāla.

- **Vidēji smagi aknu darbības traucējumi:** deva samazināma līdz divām tabletēm no rīta un vienai tabletei vakarā.
- **Smagi aknu darbības traucējumi:** deva samazināma līdz vienai tabletei no rīta un vienai tabletei vakarā.

Lietošanas veids

Orkambi paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes jānorij veselas. Tabletes nedrīkst sakošļāt, sadalīt vai izšķīdināt.

Lai organismā sasniegtu zāļu pareizo līmeni, **Orkambi lietošana ar taukus saturošu uzturu** ir svarīga. Taukus saturošs ēdiens vai uzskoda jāēd tieši pirms vai uzreiz pēc Orkambi lietošanas. Maltītes un uzskodas, kas ieteiktas CF vadlīnijās, vai maltītes, kas ieteiktas standarta uztura vadlīnijās, norādītas ar adekvātu tauku daudzumu sastāvā. Piemēri ēdieniem un uzskodām, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Piemēri citiem ēdieniem, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, sojas produkti (tofu);
- barojošas tāfelītes vai dzērieni.

Ja esat lietojis Orkambi vairāk nekā noteikts

Lūdziet padomu savam ārstam vai farmaceitam. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju. Jums var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot Orkambi

Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas mazāk nekā 6 stundas, izlaisto devu lietojiet kopā ar taukus saturošu uzturu. Ja pagājis vairāk laika, nogaidiet līdz nākamajam ieplānotajam zāļu lietošanas parastajam brīdim. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Orkambi

Zāles precīzi pēc ārsta norādījumiem Jums jāturpina lietot pat tad, ja jūtaties labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tālāk nosauktas blakusparādības, par kurām ziņots pēc Orkambi un viena paša ivakaftora (kas ir viena Orkambi aktīvajām vielām) lietošanas un kuras var rasties, lietojot Orkambi.

Būtiskas blakusparādības, lietojot Orkambi, ir, piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, aknu bojājums un iepriekš diagnosticētas smagas aknu slimības pasliktināšanās. Aknu darbības pasliktināšanās var būt letāla. Šīs būtiskās blakusparādības attīstās retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100).

Jums bez kavēšanās ārstam jāizstāsta, ja parādās kāds no šiem simptomiem:

- sāpes vai diskomforts vēdera (vēderdobuma) labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltumu dzelte;
- apetītes zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- apjukums;
- tumšs urīns.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- klepus ar krēpām;
- aizlikts deguns;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- sāpes vēderdobumā (sāpes vēderā);
- caureja;
- krēpu daudzuma palielināšanās;
- slikta dūša;
- parasta saaukstēšanās*;
- reibonis*;
- baktēriju veida izmaiņas krēpās*.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- sasprindzinājums krūškurvī;
- elpceļu sašaurināšanās;
- aizlikti deguna blakusdobumi*;
- aizlikts vai iesnains deguns;
- augšējo elpceļu infekcija;
- iekaisis kakls;
- apsārtums rīklē*;

- izsitumi;
- gāzu uzkrāšanās;
- vemšana;
- enzīma līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs);
- augsts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- neregulāras mēnešreizes (menstruācija) vai sāpes menstruāciju laikā;
- sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī*;
- zvanīšana ausīs*;
- apsārtums ausī*;
- iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)*;
- veidojumi krūšu dziedzeros*.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- neparastas mēnešreizes, piemēram, menstruācijas nav vai tā ir neregulāra, biežāka vai ar smagāku menstruālo asiņošanu;
- asinsspiediena paaugstināšanās;
- aizlikta auss*;
- krūšu dziedzeru iekaisums*;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem*;
- izmaiņas vai sāpes krūšu galos*.

* Blakusparādības, kas novērotas pēc viena paša ivakaftora lietošanas.

Blakusparādības bērniem

Bērniem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem un pusaudžiem novērotajām. Tomēr jaunākiem bērniem biežāk nekā pieaugušajiem novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Orkambi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Orkambi satur

Aktīvās vielas ir lumakaftors un ivakaftors.

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes un Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromelozes acetāta sukcināts, povidons (K30), nātrija laurilsulfāts un magnija stearāts (skatīt 2. punkta sadaļu “Orkambi satur nātriju”);
- tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, talka, karmīns (E120), briljanzilā FCF alumīnija laka (E133) un indigokarmīna alumīnija laka (E132);
- drukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols un amonija hidroksīds.

Orkambi ārējais izskats un iepakojums

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Orkambi 100 mg/125 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir sārtas, ovālas formas tabletes (izmēri 14 × 7,6 × 4,9 mm) ar melnas tintes uzrakstu “1V125” vienā pusē.

Orkambi 100 mg/125 mg ir pieejamas iepakojumos ar 112 apvalkotajām tabletēm (4 iepakojumi pa 28 apvalkotajām tabletēm).

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes

Orkambi 200 mg/125 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir sārtas, ovālas formas tabletes (izmēri 14 × 8,4 × 6,8 mm) ar melnas tintes uzrakstu “2V125” vienā pusē.

Orkambi 200 mg/125 mg ir pieejamas iepakojumos ar 28 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumos ar 112 apvalkotajām tabletēm (4 iepakojumi pa 28 apvalkotajām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Īrija

Tel.: +353 (0)1 761 7299

Ražotājs

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Īrija

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā

lumacaftorum/ivacaftorum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam Jūsu bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jūsu bērns sāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Orkambi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns lieto Orkambi
3. Kā lietot Orkambi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Orkambi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Orkambi un kādam nolūkam to lieto

Orkambi satur divas aktīvās vielas: lumakaftoru un ivakaftoru. Tās ir zāles, ko lieto cistiskās fibrozes (CF) ilgtermiņa ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir specifiskas izmaiņas (proti, *F508del* mutācija), kas skar proteīna gēnu, kuru sauc par cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatoru (CFTR), kam ir ļoti svarīga nozīme gļotu plūsmas regulēšanā plaušās. Cilvēkiem ar šo mutāciju uzrādīsies patoloģisks CFTR proteīns. Šūnas sastāv no divām *CFTR* gēna kopijām; Orkambi lieto pacientiem, kam abas kopijas skārusi *F508del* mutācija (homozigotas).

Lumakaftors un ivakaftors kopīgi darbojas patoloģiska CFTR proteīna funkcijas uzlabošanā. Lumakaftors palielina pieejamā CFTR daudzumu, bet ivakaftors palīdz normalizēt patoloģiskā proteīna darbību.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns lieto Orkambi

Nelietojiet Orkambi šādos gadījumos:

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret lumakaftoru, ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Orkambi lietošanas konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu.

Orkambi drīkst lietot tikai tie pacienti, **kam ir divas *F508del* mutācijas kopijas *CFTR* gēnā.**

Pirms Orkambi lietošanas konsultējieties ar bērna ārstu, ja Jums ir teikts, ka Jūsu bērnam ir **aknu vai nieru** slimība, jo ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Orkambi deva.

Dažiem cilvēkiem, kas lieto Orkambi, bieži konstatētas aknu asinsanalīžu rādītāju izmaiņas. Nekavējoties pastāstiet bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir kāds no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforts labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- apetītes zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns;
- apjukums.

Pirms Orkambi lietošanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, bērna ārstam vairākkārt jāveic asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu bērna aknu darbību.

Pacientiem, kas sākuši lietot Orkambi, jo īpaši pacientiem ar pasliktinātiem plaušu darbības rādītājiem, konstatēti tādi elpošanas sistēmas traucējumi kā **elpas trūkums vai sasprindzinājums krūškurvī, vai elpceļu sašaurināšanās**. Ja Jūsu bērna plaušu funkciju rādītāji ir pasliktināti, tad Orkambi kursa sākumā bērna ārsts, iespējams, uzraudzīs viņu rūpīgāk.

Dažiem ar Orkambi ārstētiem pacientiem novērota **asinsspiediena paaugstināšanās**. Terapijas ar Orkambi laikā bērna ārsts, iespējams, kontrolēs Jūsu bērna asinsspiedienu.

Dažiem bērniem un pusaudžiem, kas ārstēti ar Orkambi un atsevišķi ar ivakaftoru (vienu no Orkambi sastāvdaļām), atzīmēta **acs lēcas apduļķošanās** (katarakta) bez ietekmes uz redzi. Pirms terapijas ar Orkambi un tās gaitā bērna ārsts, iespējams, vairākkārt izmeklēs Jūsu bērna acu stāvokli.

Orkambi lietošana nav ieteicama pacientiem, kam veikta **kāda orgāna transplantācija**.

Par 2 gadiem jaunāki bērni

Nav zināms, vai Orkambi lietošana bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, ir droša un efektīva. Tāpēc bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, Orkambi lietot nevajadzētu.

Citas zāles un Orkambi

Pastāstiet bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns lieto kādas no šeit nosauktajām zālēm.

- Antibiotikas (izmanto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanā), piemēram: telitromicīns, klaritromicīns, rifampicīns, rifabutīns, rifapentīns, eritromicīns.
- Pretkrampju zāles (izmanto krampju lēkmju [epilepsijas lēkmju] ārstēšanā), piemēram: fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns.
- Benzodiazepīni (izmanto trauksmes vai bezmiega [nespējas gulēt, aizmigt], satraukuma utt. ārstēšanā), piemēram: midazolāms, triazolāms.
- Pretsēnīšu zāles (izmanto sēnīšu izraisītu infekciju ārstēšanā), piemēram: flukonazols, ketokonazols, itraconazols, posakonazols, vorikonazols.
- Imūnsistēmas darbības nomācēji (izmanto pēc orgānu transplantācijas), piemēram: ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms.

- Augu valsts izcelsmes zāles, piemēram: asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- Pretalerģijas zāles (izmanto alerģiju un/vai astmas ārstēšanā), piemēram: montelukasts, feksofenadīns.
- Antidepresanti (izmanto depresijas ārstēšanā), piemēram: citaloprāms, escitaloprāms, sertralīns, bupropions.
- Pretiekaisuma zāles (izmanto iekaisuma ārstēšanā), piemēram: ibuprofēns.
- H2 antagonisti (izmanto skābes produkcijas samazināšanai kuņģī), piemēram: ranitidīns.
- Sirds glikozīdi (izmanto vieglas līdz vidēji smagas sastrēguma sirds mazspējas un sirdsdarbības ritma traucējumu (ātriju fibrilācijas jeb priekškambaru mirdzaritmijas) ārstēšanai), piemēram: digokssīns.
- Antikoagulanti (izmanto, lai asinis un asinsvadus aizsargātu no recekļu veidošanās un vērsšanās plašumā), piemēram: varfarīns, dabigatrans.
- Kontracepcijas līdzekļi (izmanto, lai izsargātos no grūtniecības): gan iekšķīgi lietojamie, injicējamie, implantējamie kontracepcijas līdzekļi, gan kontraceptīvie ādas plāksteri, kuru sastāvā var būt etinilestradiols, noretindrons un citi progestogēni. Tos nedrīkst uzskatīt par efektīvu dzimstības kontroles metodi, ja līdztekus lieto Orkambi.
- Kortikosteroīdi (izmanto iekaisumu ārstēšanai): metilprednizolons, prednizons.
- Protonu sūkņa inhibitori (izmanto skābes atvīlņa un čūlu ārstēšanai): omeprazols, esomeprazols, lansoprazols.
- Iekšķīgi lietojamie hipoglikemizējošie līdzekļi (izmanto 2. tipa cukura diabēta kontrolēšanai): repaglinīds.

Ir saņemti ziņojumi par pseidopozitīviem urīna testu rezultātiem tetrahidrokanabinola (THC – no kaņepēm iegūtu produktu aktīva sastāvdaļa) skrīningam pacientiem, kas lieto Orkambi. Rezultātu pārbaudei bērna ārsts var pieprasīt citu testu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pacientiem, kas lietojuši ivakaftoru, vienu no Orkambi sastāvdaļām, **ziņots par reiboni**, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ja Orkambi lietošanas laikā bērnam rodas reibonis, bērnam nav ieteicams braukt ar velosipēdu vai darīt ko citu, kam jāvelta pilna uzmanība, kamēr šis simptoms nav izzudis.

Orkambi satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Orkambi

Vienmēr šīs zāles savam bērnam dodiet tieši tā, kā bērna ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam.

Bērna ārsts noteiks, kāda ir pareizā deva Jūsu bērnam. Jūsu bērnam jāturpina lietot visas citas zāles, ja vien bērna ārsts neiesaka pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

Ieteicamā deva

Ieteicamā deva 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir norādīta nākamajā tabulā. Orkambi jālieto no rīta un vakarā (ar 12 stundu starplaiku) kopā ar taukus saturošu uzturu.

Atbilstoši bērna vecumam un ķermeņa masai ir atšķirīga stipruma Orkambi. Pārbaudiet, vai Jūsu bērnam nozīmēta pareizā deva (skatīt tālāk).

Vecums, ķermeņa masa	Zāles	Deva
No 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa mazāka par 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā	Viena paciņa no rīta Viena paciņa vakarā
No 2 līdz 5 gadiem, ķermeņa masa 14 kg vai lielāka	Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā	Viena paciņa no rīta Viena paciņa vakarā

Ja Jūsu bērnam ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, bērna ārstam, iespējams, vajadzēs Orkambi devu samazināt, jo Jūsu bērna aknas Orkambi neizvada vienlīdz ātri kā bērniem, kam aknu darbība ir normāla.

- **Vidēji smagi aknu darbības traucējumi:** deva samazināma ik pārdienas: divas paciņas vienu dienu (no rīta un vakarā), viena paciņa nākamajā dienā (tikai no rīta).
- **Smagi aknu darbības traucējumi:** deva samazināma līdz vienai paciņai dienā vai retāk.

Lietošanas veids

Orkambi paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Orkambi došanu bērnam var sākt jebkurā nedēļas dienā.

Orkambi granulu došana bērnam

- Granulu paciņa jāsatver tā, ka griešanas līnija ir augšpusē.
- Paciņa uzmanīgi jāsapurina, lai saturs sabirtu vienkopus.
- Paciņa jāatver, noplēšot vai nogriežot pa griešanas līniju.
- Viss paciņas saturs jāsamaisa ar vienu tējkaroti (5 mililitriem) vecuma grupai piemērotas mīksta pārtikas vai šķidruma. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Vecuma grupai piemērota mīksta pārtika vai šķidrums var būt, piemēram, augļu biezeņi, jogurts ar aromatizētāju un piens vai sula.
- Maisījums uzreiz pēc sajaukšanas jādod bērnam. Ja tas nav iespējams, tad tas jādod stundas laikā pēc sajaukšanas. Jāpārlicinās, ka viss maisījums nekavējoties tiek izlietots.
- Tieši pirms vai tūlīt pēc devas lietošanas bērnam jāēd taukus saturoša pārtika (daži piemēri sniegti tālāk).

Lai organismā sasniegtu zāļu pareizo līmeni, **Orkambi lietošana ar taukus saturošu uzturu** ir svarīga. Maltītes un uzkodas, kas ieteiktas CF vadlīnijās, vai maltītes, kas ieteiktas standarta uztura vadlīnijās, norādītas ar adekvātu tauku daudzumu sastāvā. Piemēri ēdieniem un uzkodām, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Piemēri citiem ēdieniem, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, sojas produkti (tofu);
- barojošas tāfelītes vai dzērieni.

Ja Jūsu bērns ir lietojis Orkambi vairāk nekā noteikts

Lūdziet padomu bērna ārstam vai farmaceitam. Ja iespējams, paņemiet līdzī bērna zāles un šo lietošanas instrukciju. Jūsu bērnam var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

Ja esat aizmirsis iedot savam bērnam Orkambi

Ja kopš izlaistās devas brīža pagājušas mazāk nekā 6 stundas, izlaisto devu dodiet bērnam kopā ar taukus saturošu uzturu. Ja pagājis vairāk laika, nogaidiet līdz nākamajam iepļānotajam zāļu lietošanas parastajam brīdim. Nedodiet savam bērnam dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat dot savam bērnam Orkambi

Dodiet bērnam Orkambi tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja bērna ārsts nav licis to darīt. Zāles precīzi pēc ārsta norādījumiem jāturpina dot bērnam pat tad, ja bērns jūtas labi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tālāk nosauktas blakusparādības, par kurām ziņots pēc Orkambi un viena paša ivakaftora (kas ir viena Orkambi aktīvajām vielām) lietošanas un kuras var rasties, lietojot Orkambi.

Būtiskas blakusparādības, lietojot Orkambi, ir, piemēram, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, aknu bojājums un iepriekš diagnosticētas smagas aknu slimības pasliktināšanās. Aknu darbības pasliktināšanās var būt letāla. Šīs būtiskās blakusparādības attīstās retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100).

Jums bez kavēšanās bērna ārstam jāizstāsta, ja viņam parādās kāds no šiem simptomiem:

- sāpes vai diskomforts vēdera (vēderdobuma) labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltumu dzelte;
- apetītes zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- apjukums;
- tumšs urīns.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- klepus ar krēpām;
- aizlikts deguns;
- elpas trūkums;
- galvassāpes;
- sāpes vēderdobumā (sāpes vēderā);
- caureja;
- krēpu daudzuma palielināšanās;
- slikta dūša;
- parasta saaukstēšanās*;
- reibonis*;
- baktēriju veida izmaiņas krēpās*.

Bieži (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- sasprindzinājums krūškurvī;
- elpceļu sašaurināšanās;
- aizlikti deguna blakusdobumi*;
- aizlikts vai iesnains deguns;
- augšējo elpceļu infekcija;

- iekaisis kakls;
- apsārtums rīklē*;
- izsitumi;
- gāzu uzkrāšanās;
- vemšana;
- enzīma līmeņa paaugstināšanās asinīs (kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs);
- augsts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- neregulāras mēnešreizes (menstruācija) vai sāpes menstruāciju laikā;
- sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī*;
- zvanīšana ausīs*;
- apsārtums ausī*;
- iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)*;
- veidojumi krūšu dziedzeros*.

Retāk (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- neparastas mēnešreizes, piemēram, menstruācijas nav vai tā ir neregulāra, biežāka vai ar smagāku menstruālo asiņošanu;
- asinsspiediena paaugstināšanās;
- aizlikta auss*;
- krūšu dziedzeru iekaisums*;
- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem*;
- izmaiņas vai sāpes krūšu galos*.

* Blakusparādības, kas novērotas pēc viena paša ivakaftora lietošanas.

Blakusparādības bērniem

Bērniem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem un pusaudžiem novērotajām. Tomēr jaunākiem bērniem biežāk nekā pieaugušajiem novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Orkambi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes/paciņas pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt bērna farmaceitam, kā izmest zāles, kuras Jūsu bērns vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Orkambi satur

Aktīvās vielas ir lumakaftors un ivakaftors.

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 100 mg lumakaftora un 125 mg ivakaftora.

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 150 mg lumakaftora un 188 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromelozes acetāta sukcināts, povidons (K30) un nātrija laurilsulfāts (skatīt 2. punkta sadaļu “Orkambi satur nātriju”).

Orkambi ārējais izskats un iepakojums

Orkambi 100 mg/125 mg granulas paciņā ir baltas vai gandrīz baltas granulas.

Orkambi 150 mg/188 mg granulas paciņā ir baltas vai gandrīz baltas granulas.

Granulas ir iepakotas paciņās.

- Iepakojuma lielums: 56 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus pa 14 paciņām maciņā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Īrija

Tel.: +353 (0)1 761 7299

Ražotājs

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Īrija

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

BT63 5UA

Lielbritānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV pielikums

Pamatojums papildu pārreģistrācijai

Pamatojums papildu pārreģistrācijai

Ņemot vērā datus, kas ir kļuvuši pieejami kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) atzīst, ka Orkambi ieguvuma un riska līdzsvars vēl arvien ir pozitīvs, taču uzskata, ka šo zāļu drošuma profils ir rūpīgi jākontrolē tālāk norādīto apsvērumu dēļ.

- Pašlaik noris pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS) ar Orkambi, kura mērķis ir novērtēt ārstēšanas ar lumakaftoru/ivakaftoru (LUM/IVA) ilgtermiņa drošumu pacientiem ar cistisko fibrozi (CF). Tā kā šis pētījums ir klasificēts kā 1. kategorijas pētījums, un tā rezultāti uzskatāmi par galveno faktoru ieguvuma un riska novērtēšanā, otrreizēja pārreģistrācija tiek uzskatīta par piemērotu.
- Jaunākajām reģistrācijām pieejamie dati par iedarbību un pēcreģistrācijas dati (6–12 gadus veciem un 2–5 gadus veciem) pediatrikajiem pacientiem ir ierobežoti.
- Ir ieplānots pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES), lai salīdzinātu slimības progresēšanu bērniem ar CF, kuriem ir homozigota *F508del-CFTR* un kuri Orkambi terapijas sākumā ir vecumā no 2 līdz 5 gadiem, un slimības progresēšanu vienlaicīgi saskaņotā kohortā bērniem ar CF, kuri nekad nav ārstēti ar Orkambi, papildus longitudināli pētītai vēsturiskai kohortai. Paredzēts, ka šis pētījums pierādīs Orkambi terapijas ietekmi uz klīniskajiem iznākumiem (ieskaitot ilgtermiņa drošumu) un slimības progresēšanu un apstiprinās pašreizējos pieņēmumus par efektivitāti un drošumu.

Tāpēc, ņemot vērā Orkambi ierobežoto drošuma profilu, *CHMP* secināja, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam 5 gadu laikā jāiesniedz viens papildu pieteikums zāļu pārreģistrācijai.