

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' lewn roża, b'forma ovali (daqs $14 \times 7.6 \times 4.9$ mm) stampati b'"1V125" b'linka sewda fuq naħa waħda.

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli ta' lewn roża, b'forma ovali (daqs $14 \times 8.4 \times 6.8$ mm) stampati b'"2V125" b'linka sewda fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli ta' Orkambi huma indikati għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li jkollhom 6 snin u aktar u li jkunu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene tar-regolatur tal-konduktività tat-trasmembrana tal-fibrozi ċistika (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Orkambi għandu jingħata biss b'ricetta minn tobba b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettag biex jikkonferma l-preżenza tal-mutazzjoni *F508del* fuq iż-żewġ alleli tal-ġene *CFTR*.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti li jkollhom 6 snin u aktar

Età	Doża	Doża totali ta' kuljum
6 sa 11-il sena	2 pilloli ta' lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12-il sena u aktar	2 pilloli ta' lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Il-pazjenti jistgħu jibdwu il-kura fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

Dan il-prodott mediċinali għandu jittiehed ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Ikla jew ikla hafifa li jkun fiha x-xaħam għandha tiġi kkunsmata eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sigħat mid-doża maqbuża, id-doża skedata għandha tittiehed ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat, il-pazjent għandu jingħata iSTRUZZJONIJET biex jistenna sal-hin tad-doża skedata li jkun imiss. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun intesiet.

L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu Orkambi. Madankollu, meta tinbeda l-kura f'pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, naqqas id-doża għal pillola waħda kuljum (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom minn 6 sa 11-il sena; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom 12-il sena u aktar) għall-ewwel ġimgħa ta' kura, biex jiġi kkunsidrat l-effett ta' induzzjoni fl-istat fiss ta' lumacaftor. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla.

Jekk il-kura titwaqqaf għal aktar minn ġimgħa u mbagħad terġa' tinbeda waqt li jkunu qed jittieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, naqqas id-doża għal pillola waħda kuljum (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom minn 6 sa 11-il sena; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom 12-il sena u aktar) għall-ewwel ġimgħa tal-bidu mill-ġdid tal-kura. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif sa moderat tal-kliwi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn jew uguali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A). Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), tnaqqis fid-doża hu rakkomandat.

M'hemmx esperjenza dwar l-użu tal-prodott mediċinali f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), iżda l-esponiment hu mistenni li jkun oġġla milli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Għalhekk, wara li jintiżnu r-riskji u l-benefiċċji tal-kura, Orkambi għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, b'doża mnaqqsa (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ara Tabella 2.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied	Aġġustament fid-doża	Doża totali ta' kuljum
Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A)	L-ebda aġġustament fid-doża	<u>Għal pazjenti li għandhom minn 6 sa 11-il sena</u> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor <u>Għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew iżjed</u> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B)	<u>Għal pazjenti li għandhom minn 6 sa 11-il sena</u> 2 pilloli ta' 100 mg/125 mg filgħodu + 1 pillola ta' 100 mg/125 mg filgħaxija (12-il siegħa wara) <u>Għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew iżjed</u> 2 pilloli ta' 200 mg/125 mg filgħodu + 1 pillola ta' 200 mg/125 mg filgħaxija (12-il siegħa wara)	<u>Għal pazjenti li għandhom minn 6 sa 11-il sena</u> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor <u>Għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew iżjed</u> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C)	<u>Għal pazjenti li għandhom minn 6 sa 11-il sena</u> 1 pillola ta' 100 mg/125 mg filgħodu + 1 pillola ta' 100 mg/125 mg filgħaxija (12-il siegħa wara) jew doża ta' kuljum aktar baxxa <u>Għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew iżjed</u> 1 pillola ta' 200 mg/125 mg filgħodu + 1 pillola ta' 200 mg/125 mg filgħaxija (12-il siegħa wara) jew doża ta' kuljum aktar baxxa	<u>Għal pazjenti li għandhom minn 6 sa 11-il sena</u> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor jew doża ta' kuljum aktar baxxa <u>Għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew iżjed</u> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor jew doża ta' kuljum aktar baxxa

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orkambi fit-tfal li jkollhom inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pilloli shaħ. Il-pazjenti m'għandhomx jomogħdu, ikissru jew iħollu l-pilloli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'CF li huma eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor mhuwiex effettiv f'pazjenti b'CF li jkollhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele waħda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li tkun imbassra li tirriżulta f'nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro* (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'CF li jkollhom mutazzjoni gating (Klassi III) fil-gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li jkollhom mutazzjoni gating (Klassi III) fil-gene *CFTR* fuq allele waħda, bi jew mingħajr il-mutazzjoni *F508del* fuq l-allele l-oħra. Billi l-esponiment ta' ivacaftor jitnaqqas b'mod sinifikanti hafna meta jingħata flimkien ma' lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Reazzjonijiet avversi_respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospażmu, u respirazzjoni anormali) kienu aktar komuni matul il-bidu tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor. Avvenimenti respiratorji serji ġew osservati aktar ta' spiss f'pazjenti b'percentwali mbassar ta' volum tan-nifs sfurzat 'il barra f'sekonda waħda (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) ta' <40, u jistgħu jwasslu għat-twaqqif tal-prodott mediċinali. Esperjenza klinika f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' <40 hi limitata u monitoraġġ addizzjonali ta' dawn il-pazjenti hu rakkomandat matul il-bidu tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis temporanju fl-FEV₁ ġie osservat ukoll f'xi pazjenti wara l-bidu ta' lumacaftor/ivacaftor. M'hemm l-ebda esperjenza tal-bidu tal-kura b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom aggravament pulmonari u li tinbeda l-kura f'pazjenti li kellhom aggravament pulmonari mhuwiex rakkomandabbli.

Effett fuq il-pessjoni tad-demm

Ġiet osservata żieda fil-pessjoni tad-demm f'xi pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-pessjoni tad-demm għandha tiġi mmonitorjata perijodikament fil-pazjenti kollha matul il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'mard avanzat tal-fwied

Anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, li jinkludu mard avanzat tal-fwied, jistgħu jkunu preżenti f'pazjenti b'CF. L-aggravament tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied ġie rrapportat. Dikompensazzjoni tal-funzjoni tal-fwied, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied li twassal għall-mewt, ġiet irrappurtata f'pazjenti b'CF b'ċirrozi li kienet teżisti minn qabel bi pressjoni portali għolja li jkunu qed jirċievu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied u biss jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jегħlbu r-riskji Jekk lumacaftor/ivacaftor jintuża f'dawn il-pazjenti, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara l-bidu tal-kura, u d-doża għandha titnaqqas (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Transaminases għoljin ġew irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti b'CF li jkunu qed jirċievu lumacaftor/ivacaftor. F'xi każijiet, dawn iż-żidiet kienu assoċjati ma' żidiet fl-istess hin tal-bilirubina totali fis-serum. Żidiet fit-transaminases ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli f'pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.8).

Minhabba li assoċjazzjoni ma' hsara fil-fwied ma tistax tiġi eskluża, hu rakkomandat li jsiru evalwazzjonijiet tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubina) qabel ma jinbeda lumacaftor/ivacaftor, kull 3 xhur matul l-ewwel sena ta' kura, u kull sena wara dak il-perjodu. Għal pazjenti bi storja medika ta' żidiet fl-ALT, AST, jew bilirubina, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat.

Fil-każ ta' żieda sinifikanti ta' ALT jew AST, bi jew mingħajr żieda fil-bilirubina (jew ALT jew AST ta' > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN], jew ALT jew AST ta' > 3 x ULN b'bilirubina ta' > 2 x ULN u/jew suffeġra klinika), id-dożaġġ b'lumacaftor/ivacaftor għandu jitwaqqaf u testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Għandha ssir investigazzjoni bir-reqqa tal-kawżi potenzjali u l-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għall-progressjoni klinika. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-gdid tad-dożaġġ għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Substrati ta' CYP3A

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A. L-għoti flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A jew substrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Kontraċettivi ormonali, li jinkludu dawk orali, li jistgħu jiġu injettati, dawk b'użu minn fuq il-ġilda, u dawk li jistgħu jiġu impjantati, m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw flimkien ma' Orkambi (ara sezzjoni 4.5).

Indutturi qawwija ta' CYP3A

Ivacaftor hu substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5. Għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż., rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]), mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliwi

Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-użu ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Katarretti

Każijiet ta' opaċitajiet mhux kongenitali tal-lenti mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u monoterapija ta' ivacaftor. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħal użu ta' kortikosteroidi u esponiment għar-radjażzjoni), riskju possibbli attribwibbli għal ivacaftor ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3). Eżamijiet oftalmoloġiċi fil-linja bażi u follow-up huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdwu kura b'lumacaftor/ivacaftor.

Pazjenti wara trapjant tal-organi

Lumacaftor/ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' immunosoppressanti.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi tal-esponiment u d-dożi indikati, il-profil tal-interazzjoni hu kkunsidrat li hu l-istess għal kull qawwa u għamla farmaċewtika.

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A, u ivacaftor hu inibitur dgħajjef ta' CYP3A meta mogħti bħala monoterapija. Hemm il-potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor meta jingħataw fl-istess ħin, u wkoll għal lumacaftor/ivacaftor li jaffettwaw prodotti mediċinali oħrajn.

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma kellux impatt fuq l-esponiment ta' lumacaftor, iżda żied l-esponiment ta' ivacaftor b'4.3 darbiet. Minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' lumacaftor fuq CYP3A, fl-istat fiss, l-esponiment nett ta' ivacaftor meta jingħata flimkien ma' inibitur ta' CYP3A mhux mistenni li jaqbeż dak ta' meta jingħata fl-assenza ta' lumacaftor f'doża ta' 150 mg kull 12-il siegħa, id-doża approvata ta' monoterapija ta' ivacaftor.

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu lumacaftor/ivacaftor. Madankollu, meta jinbeda lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkun qad jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha tiġi aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta jintuża ma' inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

Indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, kellu impatt minimu fuq l-esponiment ta' lumacaftor, iżda naqqas l-esponiment ta' ivacaftor (AUC) b'57%. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor mhuwiex rakkomandat ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta jintuża ma' inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

Il-potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jaffettwaw prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP3A

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A. Ivacaftor hu inibitur dgħajjef ta' CYP3A meta jingħata bħala monoterapija. L-effett nett tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor hu mistenni li jkun induzzjoni qawwija ta' CYP3A. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor ma' substrati ta' CYP3A jista' jnaqqas l-esponiment ta' dawn is-substrati (ara sezzjoni 4.4).

Substrati ta' P-gp

Studji *in vitro* indikaw li lumacaftor għandu l-potenzjal kemm li jinibixxi kif ukoll li jinduċi P-gp. Barra minn hekk, studju kliniku b' monoterapija ta' ivacaftor wera li ivacaftor hu inibitur dgħajjef ta' P-gp. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor ma' substrati ta' P-gp (eż., digoxin) jista' jibdel l-esponiment ta' dawn is-substrati.

Substrati ta' CYP2B6 u CYP2C

Interazzjoni ma' substrati ta' CYP2B6 u CYP2C ma gietx investigata *in vivo*. Studji *in vitro* jissuggerixxu li lumacaftor għandu l-potenzjal li jinduċi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19; madankollu, l-inibizzjoni ta' CYP2C8 u CYP2C9 giet osservata wkoll *in vitro*. Ukoll, studji *in vitro* jissuggerixxu li ivacaftor jista' jinibixxi CYP2C9. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel (i.e., jew żieda jew tnaqqis) l-esponiment ta' substrati ta' CYP2C8 u

CYP2C9, inaqas l-esponiment ta' substrati ta' CYP2C19 u jnaqqas sostanzjalment l-esponiment ta' substrati ta' CYP2B6.

Potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jinteraġixxi mat-trasportaturi

Esperimenti *in vitro* juru li lumacaftor hu substrat għall-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Orkambi ma' prodotti mediċinali li jinibixxu BCRP, jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' lumacaftor fil-plażma. Lumacaftor jinibixxi t-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT) 1 u 3. Lumacaftor u ivacaftor huma inibituri ta' BCRP. L-għoti flimkien ta' Orkambi ma' prodotti mediċinali li huma substrati għal OAT1/3 u BCRP tat-trasport jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma. Lumacaftor u ivacaftor mhumex inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3, u tat-trasportatur ketajoniku organiku (OCT) 1 u 2. Ivacaftor mhuwiex inibitur ta' OAT1 u OAT3.

Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet potenzjalment sinifikanti oħrajn

Tabella 3 tipprovdi l-effett stabbilit jew imbassar ta' lumacaftor/ivacaftor fuq prodotti mediċinali oħrajn, jew l-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq lumacaftor/ivacaftor. L-informazzjoni rrapportata f'Tabella 3 hi miksuba l-aktar minn studji *in vitro*. Ir-rakkomandazzjonijiet ipprovduti taħt "Kumment kliniku" f'Tabella 3 huma bbażati fuq studji dwar interazzjonijiet, ir-rilevanza klinika, jew l-interazzjonijiet imbassra minhabba l-passaġġi ta' tneħhija. L-interazzjonijiet li għandhom l-aktar rilevanza klinika huma elenkati l-ewwel.

Tabella 3: Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet oħrajn potenzjalment sinifikanti – rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-użu ta' lumacaftor/ivacaftor ma' prodotti mediċinali oħrajn

Klassi tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li l-aktar li għandhom rilevanza klinika		
Mediċini kontra l-allergiji: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	L-ebda aġġustament fid-doża għal montelukast mhu rakkomandat. Monitoraġġ kliniku xieraq għandu jintuża, kif inhu raġonevoli, meta jingħata flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' montelukast, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
fexofenadine	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ fexofenadine Minhabba l-induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aġġustament fid-doża ta' fexofenadine jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' fexofenadine.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Antibijotiċi: clarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn clarithromycin, telithromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta clarithromycin jew telithromycin jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiegħdu lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycin, telithromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor għandha titnaqqas għal pillola waħda kuljum għall- ewwel ġimgħa tal-kura meta lumacaftor/ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiegħdu clarithromycin jew telithromycin.
		Alternattiva għal dawn l-antibijotiċi, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' clarithromycin u telithromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn erythromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' erythromycin.
	↓ erythromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Alternattiva għal erythromycin, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponiment ta' erythromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Mediċini kontra l- konvulżjoni: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn dawn il-mediċini kontra l- konvulżjoni	
	↓ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-mediċini kontra l-konvulżjoni mhuwiex rakkomandat. L-esponimenti ta' ivacaftor u l-mediċina kontra l-konvulżjoni jistgħu jitnaqqsu b'mod sinifikanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja taż-żewġ sustanzi attivi.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Antifungali: itraconazole*, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn dawn l-antifungali	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta dawn l-antifungali jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazole, ketoconazole, voriconazole Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor ghandha titnaqqas għal pillola waħda kuljum għall- ewwel ġimgħa tal-kura meta lumacaftor/ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu dawn l- antifungali.
	↓ posaconazole Minhabba l- induzzjoni ta' UGT minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antifungali mhuwiex rakkomandat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali tat-tip breakthrough jekk dawn il-prodotti medicinali jkunu meħtieġa. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' dawn l-antifungali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Fluconazole	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn fluconazole	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' fluconazole.
	↓ fluconazole Minhabba l- induzzjoni minn LUM; fluconazole jitneħħa primarjament permezz ta' tneħħija mill-kliwi bħala medicina mhux mibdula; madankollu, tnaqqis modest fl- esponiment ta' fluconazole ġie osservat ma' indutturi qawwija	Doża oghla ta' fluconazole tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' fluconazole, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Medicini kontra l-infjammazzjoni: Ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	Doża ogħla ta' ibuprofen tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' ibuprofen, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Antimikobatterjali: rifabutin, rifampicin*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn antimikobatterjali ↓ rifabutin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM ↔ rifampicin, rifapentine	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antimikobatterjali mhuwiex rakkomandat. L-esponiment ta' ivacaftor se jonqos, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor. Doża ogħla ta' rifabutin tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' rifabutin, li jista' jnaqqas l- effikaċja tiegħu.
Benzodiazepines: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-benzodiazepines mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta' midazolam u triazolam, li se jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Kontraċettivi ormonali: ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn	↓ ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/UGT minn LUM	Kontraċettivi ormonali, li jinkludu daww orali, li jistgħu jiġu injettati, użu minn fuq il-ġilda, u daww li jistgħu jiġu impjantati, m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' kontraċettivi ormonali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Immunosoppressanti: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus (użati wara trapjant ta' organu)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-immunosoppressanti mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l- immunosoppressanti, li jista' jnaqqas l- effikaċja tagħhom. L-użu ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li kellhom trapjant ta' organu, ma ġiex studjat.
Inibituri tal-pompa tal- protons: esomeprazole, lansoprazole, omeprazole	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazole, lansoprazole, omeprazole Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C19 minn LUM	Doża oghla ta' dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Mediċini li ġejjin mill- hxejjex: St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn St. John's wort	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' St. John's wort mhuwiex rakkomandat. L- esponiment ta' ivacaftor se jonqos, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor.
Prodotti medicinali ohrajn moghtija fl-istess hin li għandhom rilevanza klinika		
Mediċini antiarritimiċi: Digoxin	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ digoxin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Il-konċentrazzjoni fis-serum ta' digoxin għandha tiġi mmonitorjata u d-doża għandha tiġi ttitrata biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' digoxin.
Mediċini kontra l- koagulazzjoni tad- demm: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ dabigatran Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Monitoraġġ kliniku xieraq għandu jintuża, meta jingħata flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Aġġustament fid-doża ta' dabigatran jista' jkun mehtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l- esponiment ta' dabigatran.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
warfarin	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ jew ↓ warfarin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' CYP2C9 minn LUM</p>	Il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) għandu jigi mmonitorjat meta l-għoti ta' warfarin flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor ikun meħtieġ. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' warfarin.
Antidepressanti: citalopram, escitalopram, sertraline	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ citalopram, escitalopram, sertraline Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C19 minn LUM</p>	Doża oghla ta' dawn l-antidepressanti tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-antidepressanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Bupropion	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ bupropion Minhabba l- induzzjoni ta' CYP2B6 minn LUM</p>	Doża oghla ta' bupropion tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' bupropion, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Kortikosteroidi sistemiċi: methylprednisolone, prednisone	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ methylprednisolone, prednisone Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM</p>	Doża oghla ta' dawn il-kortikosteroidi sistemici tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' methylprednisolone u prednisone, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Imblokkaturi ta' H2: ranitidine	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ jew ↓ ranitidine Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp</p>	Aġġustament fid-doża ta' ranitidine jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' ranitidine.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Ipoglicemiċi orali: repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8 minn LUM	Doża ogħla ta' repaglinide tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' repaglinide, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

Nota: ↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Ibbażati fuq studji dwar interazzjonijiet. L-interazzjonijiet l-oħrajn kollha murija huma mbassra.

Testijiet tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal THC

Kien hemm rapporti ta' testijiet tal-iskrinjg tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal tetrahydrocannabinol (THC) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Orkambi. Għandu jkun ikkunsidrat metodu alternattiv ta' konferma sabiex ikunu ivverifikati r-riżultati.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għal lumacaftor/ivacaftor m'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji f'annimali b'lumacaftor u ivacaftor ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq l-iżvilupp u s-sistema riproduttiva, filwaqt li l-effetti b'ivacaftor ġew innutati biss f'dożi li kienu tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' lumacaftor/ivacaftor matul it-tqala, hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-omm tkun tehtieġ kura b'lumacaftor/ivacaftor.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lumacaftor u/jew ivacaftor u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet it-tneħħija kemm ta' lumacaftor kif ukoll ta' ivacaftor fil-ħalib ta' firien nisa li kienu qed ireddegħu. Għaldaqstant, ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-omm.

Fertilità

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-effetti ta' lumacaftor u/jew ivacaftor fuq il-fertilità fil-bniedem. Lumacaftor ma kellu l-ebda effetti fuq indiċijiet ta' prestazzjoni tal-fertilità u daww riproduttivi f'firien irġiel u nisa. Ivacaftor indebbolixxa l-indiċijiet ta' prestazzjoni tal-fertilità u daww riproduttivi f'firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ivacaftor, li hu wiehed mill-komponenti attivi ta' Orkambi, għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ivacaftor jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom sturdament waqt li jkunu qed jiehdu Orkambi, għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni fi studji kliniċi ta' Fażi 3 kienu qtugħ ta' nifs (14.0% kontra 7.8% bil-placebo), dijarea (11.0% kontra 8.4% bil-placebo), u dardir (10.2% kontra 7.6% bil-placebo).

Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, eż., żidiet fit-transaminases, epatite kolestatika u enċefalopatija epatika.

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji ta' 24 ġimgħa, ikkontrollati bi placebo, ta' Fażi 3 (provi 1 u 2) f'pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar u minn studju ta' 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 7), li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* huma ppreżentati f'Tabella 4 u huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Reazzjonijiet avversi osservati b'ivacaftor wahdu huma wkoll ipprovduti f'Tabella 4. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taht il-klassifikazzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u f'pazjenti ikkurati b'ivacaftor wahdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna	Nażofaringite*
	komuni	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju; rinite
Disturbi vaskulari	mhux komuni	Pressjoni għolja
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni ħafna	Ugħigh ta' ras, sturdament*
	mhux komuni	Enċefalopatija epatika†
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	komuni	Ugħigh fil-widnejn*, skonfort fil-widnejn*, tinnitus*, iperimija fil-membrana timpanika*, disturb vestibulari*
	mhux komuni	kongestjoni fil-widnejn*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	komuni ħafna	Kongestjoni nażali, dispnea, sogħla produttiva, zieda fl-isputum
	komuni	Respirazzjoni anormali, ugħigh orofaringeali, kongestjoni tas-sinus*, rinorrea, eritema tal-faringi*, bronkospazmu
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Ugħigh addominali*, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, dijarea, nawseja
	komuni	Gass, rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni	Żidiet fil-livell ta' transaminases
	mhux komuni	Epatite kolestatika‡
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	komuni	Raxx
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	komuni	Mestrwazzjoni irregolari, dismenorrea, metrorraġija, massa fis-sider*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
	mhux komuni	Menorraġija, amenorrea, polimenorrea, infjammazzjoni tas-sider*, ġinekomastija*, disturb fil-beżżula*, uġiġh fil-beżżula*, oligomenorrea
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Batterji fl-isputum*
	komuni	Żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm
	mhux komuni	Żieda fil-pressjoni tad-demm

* Ir-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi osservati f'pazjenti fl-istudji kliniċi b'ivacaftor wahdu

† 1 pazjent minn 738

‡ 2 pazjenti minn 738

Id-dejta dwar is-sigurtà minn 1,029 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene *CFTR* ikkurati b'lumacaftor/ivacaftor sa 96 ġimġha addizzjonali fl-istudju rollover dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul (prova 3) kienu simili għall-istudji li damu 24 ġimġha, ikkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet 0.8%, 2.0%, u 5.2%; u 0.5%, 1.9%, u 5.1% fil-pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u bi placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' transaminases kienet ta' 5.1% u 4.6% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u f'dawk li rċew placebo, rispettivament. Seba' pazjenti li rċew lumacaftor/ivacaftor kellhom reazzjonijiet avversi serji relatati mal-fwied b'livelli għoljin ta' transaminases, li kienu jinkludu 3 b'żieda fl-istess ħin tal-bilirubina totali. Wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġġu lura għal-linja bażi jew tjebru b'mod sostanzjali fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Fost 7 pazjenti b'ċirrozi li kienet teżisti minn qabel u/jew pressjoni portali għolja li rċew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji ta' Fazi 3 ikkontrollati bi placebo, ġie osservat li l-funzjoni tal-fwied marret għall-aġġar b'żieda fl-ALT, AST, bilirubina, u enċefalopatija tal-fwied f'pazjent wiehed. L-avveniment seħħ fi żmien 5 ijiem mill-bidu tad-dożaġġ u fieq wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' dikumpensazzjoni tal-funzjoni tal-fwied li jinkludu insuffiċjenza tal-fwied li twassal għall-mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti b'CF b'ċirrozi li kienet teżisti minn qabel bi pressjoni portali għolja, li ġew ittrattati b'lumacaftor/ivacaftor (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienet ta' 26.3% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' 17.0% f'pazjenti li rċew placebo. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienet aktar komuni f'pazjenti b'FEV₁ aktar baxx qabel il-kura. Madwar tliet kwarti tal-avvenimenti bdew matul l-ewwel ġimġha ta' kura, u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti għaddew mingħajr interruzzjoni fid-dożaġġ. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief jew moderati fis-severità, mhux serji, u ma rriżultawx fit-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Matul studju kliniku ta' Fazi 3b, open-label, li dam 24 ġimġha (prova 5), li sar fuq 46 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar, b'mard avanzat tal-pulmun (ppFEV₁ <40) [ppFEV₁ medju ta' 29.1 fil-linja bażi (medda: 18.3 sa 42.0)], l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 65.2%. Fis-sottogrupp ta' 28 pazjent li nbdew fid-doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor (2 pilloli kull 12-il siegħa), l-inċidenza kienet ta' 71.4%, u fit-18-il pazjent li nbdew fuq doża mnaqqsa ta' lumacaftor/ivacaftor (1 pillola kull 12-il siegħa għal sa ġimagħtejn, u sussegwentement żdiedu għad-doża shiħa), l-inċidenza kienet ta' 55.6%. Mill-pazjenti li nbdew fuq doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor, pazjent wiehed kellu reazzjoni avversa respiratorja serja, tliet pazjenti sussegwentement kellhom id-doża

tagħhom imnaqqsa, u tliet pazjenti waqqfu l-kura. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi respiratorji serji, tnaqqis fid-doża jew ta' twaqqif tal-kura, f'pazjenti li nbdew fuq nofs doża (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet mestrwali

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' avvenimenti kombinati ta' anormalitajiet mestrwali (amenorrea, dismenorrea, menorraġġa, mestrwazzjoni irregolari, metrorraġġa, oligomenorrea, u polimenorrea) kienet ta' 9.9% fil-pazjenti nisa kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u 1.7% f'nisa ikkurati bi placebo. Dawn l-avvenimenti mestrwali seħħew aktar ta' spiss fis-sottosett ta' pazjenti nisa li kienu qed jieħdu kontraċettivi ormonali (25.0%) kontra pazjenti li ma kinux qed jieħdu kontraċettivi ormonali (3.5%) (ara sezzjoni 4.5). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief jew moderati fis-severità, u mhux serji. F'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor, madwar żewġ terzi ta' dawn ir-reazzjonijiet fiequ, u t-tul medjan kien ta' 10 ijiem.

Żieda fil-pressure tad-demm

Matul provi 1 u 2, reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-pressure tad-demm (eż., pressure għolja, żieda fil-pressure tad-demm) ġew irrappurtati f'0.9% (7/738) tal-pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u fl-ebda pazjent li rċieva l-placebo.

F'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor (medja tal-pressure sistolika ta' 114 mmHg u medja tal-pressure diastolika ta' 69 mmHg fil-linja bażi), iż-żieda massima mil-linja bażi tal-medja tal-pressure sistolika u tal-medja tal-pressure diastolika tad-demm kienet ta' 3.1 mmHg u 1.8 mmHg, rispettivament. F'pazjenti li rċiew placebo (medja tal-pressure sistolika ta' 114 mmHg u tal-medja tal-pressure diastolika ta' 69 mmHg fil-linja bażi), iż-żieda massima mil-linja bażi medja tal-pressure sistolika u tal-medja tal-pressure diastolika tad-demm kienet ta' 0.9 mmHg u 0.9 mmHg, rispettivament.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom valur ta' pressure sistolika tad-demm ta' >140 mmHg jew pressure diastolika tad-demm ta' >90 mmHg f'mill-inqas żewġ okkażjonijiet, kien ta' 3.4% u 1.5% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.6% u 0.5% f'pazjenti li rċiew placebo (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta dwar is-sigurtà ġiet evalwata f'60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 8), 161 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (provi 6 u 7) u f'194 pazjent li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'CF, li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li kienu rċiew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji kliniċi. Pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew inkluzi fi provi 1 u 2.

Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi hu ġeneralment konsistenti ma' dak f'pazjenti adulti.

Dejta dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa f'57 pazjent minn sentejn 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* kienu ġeneralment konsistenti mal-istudju prinċipali f'pazjenti ta' sentejn sa 5 snin (prova 8) li dam 24 ġimgħa u mad-dejta dwar is-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena.

Dejta dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa f'239 pazjent minn 6 snin 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* (prova 9) kienu ġeneralment konsistenti mal-istudji prinċipali li damu 24 ġimgħa f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 6 u prova 7).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label, li sar fuq 58 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 6), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8, >5, u >3 x ULN kienet ta' 5.3%, 8.8%, u 19.3%. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN. Id-dożaġġ ta' lumacaftor/ivacaftor inżamm jew kompli b'suċċess wara l-interruzzjoni fil-pazjenti kollha li kellhom żieda fit-transaminases, ħlief għal 1 pazjent li waqqaf il-kura b'mod permanenti.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 7), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8 , >5 , u >3 x ULN kienu ta' 1.0%, 4.9%, u 12.6% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 2.0%, 3.0%, u 7.9% f'pazjenti kkurati bi placebo. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN. Żewġ pazjenti fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u żewġ pazjenti fil-grupp tal-placebo waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba żidiet fit-transaminases.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label (prova 6) li sar fi 58 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 91.4), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 6.9% (4/58).

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo (prova 7), f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 89.8), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 18.4% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 12.9% f'pazjenti fuq il-placebo. Tnaqqis fil-ppFEV₁ fil-bidu tat-terapija ġie osservat matul diversi evalwazzjonijiet tal-ispirometrija wara d-doża. Il-bidla assoluta minn qabel id-doża 4-6 sigħat wara doża kienet ta' -7.7 f'jum 1 u -1.3 f'jum 15 fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor. It-tnaqqis ta' wara d-doża għadda sa ġimgħa 16.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'lumacaftor/ivacaftor. Il-kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Reazzjonijiet avversi li seħħew f'inċidenza miżjuda ta' $\geq 5\%$ fil-perjodu tad-doża supratherapewtika mqabbla mal-perjodu tad-doża terapewtika kienu wġiħ ta' ras, raxx ġeneralizzat, u żieda fit-transaminases.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja; Kodiċi ATC: R07AX30

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-proteina CFTR hi kanal tal-chloride preżenti fuq il-wiċċ ta' ċelluli epiteljali f'organi multipli. Il-mutazzjoni *F508del* għandha impatt fuq il-proteina CFTR b'diversi modi, l-aktar billi tikkawża difett fl-ipproċessar ċellulari u t-traffikar li jnaqqas il-kwantità ta' CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula. L-ammont żgħir ta' *F508del*-CFTR li jilhaq il-wiċċ taċ-ċellula għandu probabbiltà baxxa ta' kanal miftuħ (gating difettuż tal-kanal). Lumacaftor hu korrettur ta' CFTR li jaġixxi direttament fuq *F508del*-CFTR biex itejjeb l-ipproċessar ċellulari u t-traffikar tagħha, u b'hekk iżid il-kwantità ta' CFTR funzjonali fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ivacaftor hu potenzjatur ta' CFTR li jiffaċilita żieda fit-trasport ta' chloride billi jsaħħah il-probabbiltà ta' kanal miftuħ (jew gating) tal-proteina CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula. L-effett kombinat ta' lumacaftor u ivacaftor hu żieda fil-kwantità u l-funzjoni ta' *F508del*-CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula, li jirriżulta f'żieda tat-trasport tal-joni tal-chloride. Il-mekkaniżmi preċiżi li permezz

tagħhom lumacaftor itejjeb l-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' F508del-CFTR u kif ivacaftor isahhah F508del-CFTR, mhumiex magħrufa.

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq il-chloride fl-għaraq

Bidliet tal-chloride fl-għaraq b'risposta għal lumacaftor wahdu jew flimkien ma' ivacaftor, ġew evalwati fi prova klinika ta' Fażi 2, double-blind, ikkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena u aktar. F'din il-prova, 10 pazjenti (omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR*) temmew dożaġġ b'lumacaftor wahdu 400 mg q12h għal 28 jum segwit mill-inklużjoni ta' ivacaftor 250 mg q12h għal 28 jum addizzjonali, u 25 pazjent (omożigotiċi jew eterożigotiċi għal *F508del*) temmew dożaġġ bi placebo. Id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg q12h wahdu u placebo evalwata bħala l-bidla medja tal-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa jum 28, kienet statistikament sinifikanti f'ammont ta' -8.2 mmol/L (95% CI: -14, -2). Id-differenza fil-kura bejn il-kombinazzjoni ta' lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo evalwata bħala l-bidla medja tal-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa jum 56, kienet statistikament sinifikanti f'ammont ta' -11 mmol/L (95% CI: -18, -4).

Fi prova 7 (ara Effikaċja klinika u sigurtà) f'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR* li kellhom bejn 6 u 11-il sena, id-differenza fil-kura (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-bidla assoluta f'gimgha 24 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -24.9 mmol/L (P nominali < 0.0001). Id-differenza fil-kura (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-medja tal-bidla assoluta f'jum 15 u f'gimgha 4 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -20.8 mmol/L (95% CI: -23.4, -18.2; P nominali < 0.0001).

Bidliet fil- FEV_1

Bidliet fil- $ppFEV_1$ bi twegiba għal lumacaftor wahdu jew flimkien ma' ivacaftor, ġew evalwati wkoll fil-prova ta' Fażi 2, double-blind, ikkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena u aktar. Id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg q12h wahdu u placebo evalwati bħala l-bidla assoluta medja fil- $ppFEV_1$ kienet ta' -4.6 punti perċentwali (95% CI: -9.6, 0.4) mil-linja bażi sa jum 28, 4.2 punti perċentwali (95% CI: -1.3, 9.7) mil-linja bażi sa jum 56, u 7.7 punti perċentwali (95% CI: 2.6, 12.8; statistikament sinifikanti) minn jum 28 sa jum 56 (wara ż-żieda ta' ivacaftor mal-monoterapija b'lumacaftor).

Tnaqqis fir-rata tal-qalb

Matul l-istudji ta' Fażi 3 li damu 24 gimgha, ikkontrollati bi placebo, tnaqqis massimu fil-medja tar-rata tal-qalb ta' 6 taħbitiet kull minuta (bpm) mil-linja bażi, ġie osservat f'jum 1 u jum 15, madwar 4 sa 6 sigħat wara l-għoti tad-dożaġġ. Wara jum 15, ir-rata tal-qalb ma ġietx immonitorjata fil-perjodu wara l-għoti tad-dożaġġ f'dawn l-istudji. Minn gimgha 4, il-bidla fil-medja tar-rata tal-qalb fil-perjodu qabel ingħatat id-doża, varjat minn 1 sa 2 bpm taħt il-linja bażi fost pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-perċentwali ta' pazjenti b'valuri tar-rata tal-qalb ta' <50 bpm li kienu fuq il-kura, kienet 11% għal pazjenti li rċievew lumacaftor/ivacaftor, meta mqabbla ma' 4.9% għal pazjenti li rċievew placebo.

Elettrofiziologija kardijaka

Ma ġew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fl-intervall tal-QTc jew fil-persjoni tad-demmi fi studju kliniku bir-reqqa tal-QT li evalwa lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h u lumacaftor 1000 mg darba kuljum/ivacaftor 450 mg q12h.

Effikaċja klinika u sigurtà

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom 12-il sena u aktar li huma omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

L-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'CF li huma omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* ġiet evalwata f'żewġ provi kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li saru fuq 1,108 pazjenti klinikament stabbli b'CF, li fihom 737 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal, u ngħataw dożaġġ ta' lumacaftor/ivacaftor. Il-pazjenti fiż-

żewg provi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h, lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h, jew placebo. Il-pazjenti ħadu l-medicina tal-istudju ma' ikel li kien fih ix-xaħam għal 24 ġimgha flimkien mat-terapiji preskritti ta' CF (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa, u soluzzjoni mielha ipertonika). Il-pazjenti minn dawn il-provi kienu eligibbli biex jaqilbu għal studju ta' estensjoni blinded.

Prova 1 evalwat 549 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.1 sena) b'percentwali ta' FEV₁ mbassar (ppFEV₁) waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.7 fil-linja bażi [medda: 31.1 sa 94.0]). Prova 2 evalwat 559 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.0 sena) b'ppFEV₁ waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.5 fil-linja bażi [medda: 31.3 sa 99.8]). Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus* jew li kellhom 3 jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥ 3 darbjet tal-ULN jew bilirubina totali ta' \geq darbtejn tal-ULN), ġew esklużi.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja fiż-żewg studji kienet il-bidla assoluta mil-linja bażi f'ppFEV₁ f'ġimgha 24. Varjabbli oħrajn tal-effikaċja kienu jinkludu l-bidla relattiva mil-linja bażi f'ppFEV₁, il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu bidla relattiva ta' $\geq 5\%$ mil-linja bażi f'ppFEV₁ f'ġimgha 24, u n-numru ta' aggravamenti pulmonari (li jinkludu dawk li kienu jeħtiegu kura fl-isptar jew terapija antibijotika IV) sa ġimgha 24.

Fiż-żewg provi, il-kura b'lumacaftor/ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'ppFEV₁ (Tabella 5). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien mghaġġel fil-bidu (jum 15) u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimgha. F'jum 15, id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi kienet ta' 2.51 punti percentwali fil-provi miġbura 1 u 2 ($P < 0.0001$). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrISPettivament mill-età, is-severità tal-mard, is-sess tal-persuna u r-reġjun ġeografiku. Il-provi ta' Fażi 3 ta' lumacaftor/ivacaftor kienu jinkludu 81 pazjent b'ppFEV₁ ta' < 40 fil-linja bażi. Id-differenza fil-kura f'dan is-sottogrupp kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥ 40 . F'ġimgha 24, id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi fil-provi miġbura 1 u 2 kienet ta' 3.39 punti percentwali ($P = 0.0382$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' < 40 , u 2.47 punti percentwali ($P < 0.0001$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥ 40 .

Tabella 5: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 1 u prova 2*

		Prova 1		Prova 2		Migbura (prova 1 u prova 2)	
		Plaċebo (n=184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=182)	Plaċebo (n=187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=187)	Plaċebo (n=371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=369)
Bidla assoluta f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fil- kura	–	2.41 (P=0.0003) [†]	–	2.65 (P=0.0011) [†]	–	2.55 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-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)
Bidla relattiva f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24 (%)	Differenza fil- kura	–	4.15 (P=0.0028) [†]	–	4.69 (P=0.0009) [†]	–	4.4 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-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)
Bidla assoluta fil- BMI f'gimgha 24 (kg/m²)	Differenza fil- kura	–	0.13 (P=0.1938)	–	0.36 (P<0.0001) [†]	–	0.24 (P=0.0004)
	Bidla fil-grupp innifsu	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)
Bidla assoluta fil- Punteġġ tad- Dominju Respiratorju CFQ-R f'gimgha 24 (punti)	Differenza fil- kura	–	1.5 (P=0.3569)	–	2.9 (P=0.0736)	–	2.2 (P=0.0512)
	Bidla fil-grupp innifsu	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)
Proporzjon ta' pazjenti b'bidla relattiva ta' ≥5% f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Proporzjon ta' probabbiltajiet	–	1.43 (P=0.1208)	–	1.90 (P=0.0032)	–	1.66 (P=0.0013)
Numru ta' aggravamenti pulmonari sa gimgha 24	# ta' avvenimenti (rata għal kull 48 gimgha)	112 (1.07)	73 (0.71)	139 (1.18)	79 (0.67)	251 (1.14)	152 (0.70)
	Proporzjon ta' rata	–	0.66 (P=0.0169)	–	0.57 (P=0.0002)	–	0.61 (P<0.0001)

* F'kull studju, twestqet proċedura ta' ttestjar ġerarkiku f'kull parti tal-istudju dwar kura attiva għal punti ahharin primarji u sekondarji kontra l-plaċebo; f'kull pass, $P \leq 0.0250$ u t-testijiet kollha ta' qabel li kienu jissodisfaw ukoll dan il-livell ta' sinifikanza, kienu mehtieġa għal sinifikat statistiku.

[†]Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.

F'gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li baqgħu hielsa minn aggravamenti pulmonari kien oghla b'mod sinifikanti għal pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' plaċebo. Fl-analiżi migbura, il-proporzjon tar-rata ta' aggravamenti sa gimgha 24 f'individwi kkurati b'lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h; n=369) kien ta' 0.61 ($P<0.0001$), kien 0.61, li jirrappreżenta tnaqqis ta' 39% meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-rata ta' avvenimenti kull sena, annwalizzata sa 48 gimgha, kienet ta' 0.70 fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u 1.14 fil-grupp tal-plaċebo. Il-kura b'lumacaftor/ivacaftor naqqset b'mod sinifikanti r-riskju għal aggravamenti li kienu jehtieġu kura fl-isptar, kontra l-plaċebo b'61% (proporzjon tar-rata=0.39, $P<0.0001$; rata ta' avvenimenti kull 48 gimgha ta' 0.17 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.45 għal plaċebo) u naqqset l-aggravamenti li kienu jehtieġu kura b'antibjotiċi ġol-vini minn 56% (proporzjon tar-rata=0.44, $P<0.0001$; rata ta' każijiet kull 48 gimgha ta' 0.25 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.58 għal plaċebo). Dawn ir-riżultati ma ġewx ikkunsidrati li kienu statistikament sinifikanti fil-qafas tal-ġerarkija tal-ittestjar għall-istudji individwali.

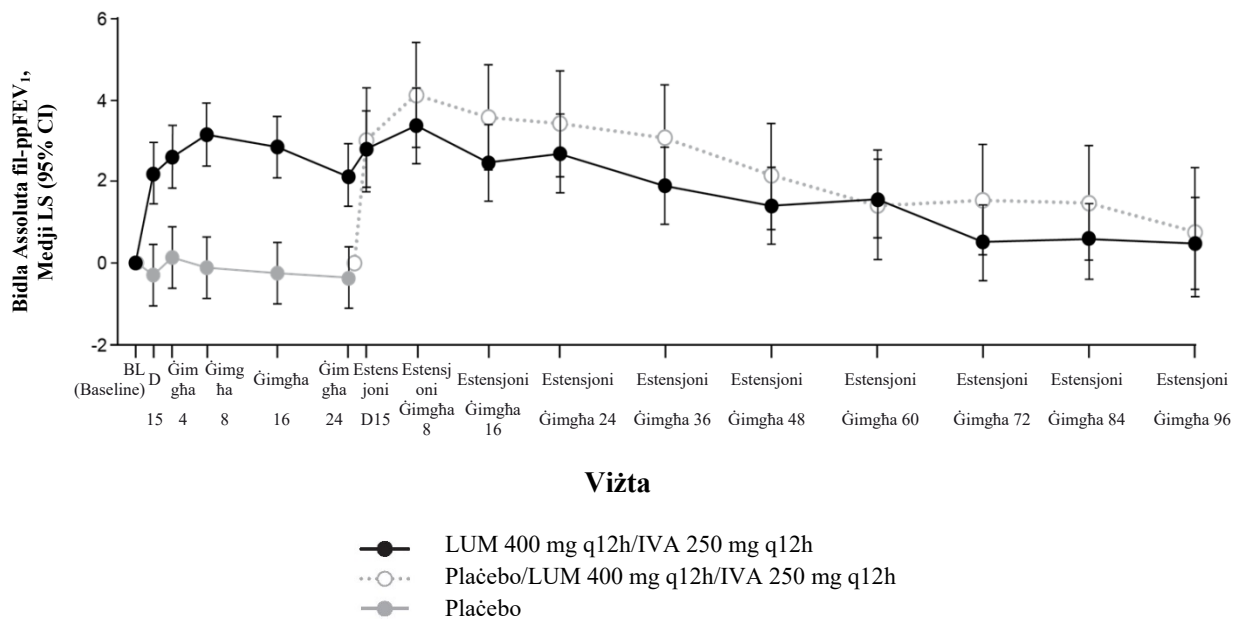
Prova rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul

Prova 3 kien studju ta' estensjoni rollover ta' Fażi 3, grupp parallel, multicentriku, li sar f'pazjenti b'CF li kienu jinkludu pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar minn prova 1 u prova 2. Din il-prova ta' estensjoni giet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor. Mill-1108 pazjent li rċiew kwalunkwe kura fi prova 1 jew prova 2, 1,029 (93%) inghataw doża u rċiew kura attiva (lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h jew lumacaftor

400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fi prova 3 għal sa 96 ġimgha addizzjonali (i.e. sa total ta' 120 ġimgha). L-analiżi primarja tal-effikaċja ta' dan l-istudju ta' estensjoni kien jinkludi dejta sa ġimgha 72 ta' prova 3 b' analiżi tas-sensittività li kienet tinkludi dejta sa ġimgha 96 ta' prova 3.

Pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 1 jew prova 2 urew effetti li nżamm fir-rigward tal-linja bażi wara 96 ġimgha addizzjonali sa prova 3. Għal pazjenti li qalbu minn placebo għal kura attiva, ġew osservati tibdiliet simili bħal dawk f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 1 jew prova 2 (ara Tabella 5). Ir-riżultati minn prova 3 huma ppreżentati f'Figura 1 u Tabella 6.

Figura 1. Bidla assoluta mil-linja bażi f'percentwali ta' FEV₁ imbassar f'kull viżta†



† Minn provi 1, 2 u 3.

Tabella 6: Effett fit-tul tal-lumacaftor/ivacaftor fi prova 3*

Linja bażi u punt ahhari	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
ppFEV ₁ fil-Linja bażi‡		60.2 (14.7)			60.5 (14.1)	
Bidla assoluta mil-linja bażi ppFEV₁ (punti percentwali)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=134) 1.5 (0.2, 2.9)	0.0254		(n=273) 0.5 (-0.4, 1.5)	0.2806
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=75) 0.8 (-0.8, 2.3)	0.3495		(n=147) 0.5 (-0.7, 1.6)	0.4231

	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
Linja baži u punt ahhari						
Bidla relattiva mil-linja baži ppFEV ₁ (%)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=134) 2.6 (0.2, 5.0)	0.0332		(n=273) 1.4 (-0.3, 3.2)	0.1074
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=75) 1.1 (-1.7, 3.9)	0.4415		(n=147) 1.2 (-0.8, 3.3)	0.2372
BMI fil-Linja baži (kg/m ²)‡	20.9 (2.8)			21.5 (3.0)		
Bidla assoluta mil-linja baži fil-BMI (kg/m ²)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=145) 0.62 (0.45, 0.79)	<0.0001		(n=289) 0.69 (0.56, 0.81)	<0.0001
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=80) 0.76 (0.56, 0.97)	<0.0001		(n=155) 0.96 (0.81, 1.11)	<0.0001
CFQ-R fil-Linja baži Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti)‡	70.4 (18.5)			68.3 (18.0)		
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R (punti)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=135) 3.3 (0.7, 5.9)	0.0124		(n=269) 5.7 (3.8, 7.5)	<0.0001
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=81) 0.5 (-2.7, 3.6)	0.7665		(n=165) 3.5 (1.3, 5.8)	0.0018
Numru ta' Aggravamenti Pulmonari (avvenimenti) ** † ***						
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.69 (0.56, 0.85)			0.65 (0.56, 0.75)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu rikoveru l- isptar għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.30 (0.22, 0.40)			0.24 (0.19, 0.29)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu antibijotiċi għol-vini għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.37 (0.29, 0.49)			0.32 (0.26, 0.38)	

*Total ta' 82% (421 minn 516-il-pazjent eliġibbli) temmew 72 ġimgha ta' dan l-istudju; 42% temmew 96 ġimgha. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma komplewx għal raġunijiet li ma kinux is-sigurtà.

**Għal pazjenti li komplew minn provi 1 u 2 (il-grupp tal- placebo għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 96 ġimgha. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

***Ir-rata ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent kienet annwalizzata għal 48 ġimgha.

† Għal pazjenti li komplew minn provi 1 u 2 (il-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 120 ġimgħa. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

‡ Il-linja bażi għall-grupp li qaleb mill-plaċebo għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 3. Il-linja bażi għall-grupp ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 1 u 2.

Prova f'pazjenti b'CF li kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-ġene CFTR

Prova 4 kienet prova ta' Fażi 2, multicentrika, double-blind, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi plaċebo, li saret fuq 125 pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena jew aktar, li kellhom ppFEV₁ ta' 40 - 90, inkluzi, u li kellhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele waħda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li kienet imbassra li se tirriżulta fin-nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew CFTR li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro*.

Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor/ivacaftor (n=62) jew plaċebo (n=63) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Il-punt aħħari primarju kien titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif stabbilit mill-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'jum 56 f'ppFEV₁. Il-kura b'lumacaftor/ivacaftor ma rriżultat fl-ebda titjib sinifikanti fil-ppFEV₁ meta mqabbel mal-plaċebo f'pazjenti b'CF eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene *CFTR* (differenza fil-kura 0.60 [*P*=0.5978]) u l-ebda titjib sinifikanti fil-BMI jew fil-piż (ara sezzjoni 4.4).

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom minn 6 sa 11-il sena u li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-ġene CFTR

Prova 7 kienet studju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi plaċebo, li sar fuq 204 pazjent b'CF, li kellhom minn 6 sa 11-il sena (età medja ta' 8.8 snin). Prova 7 evalwat individwi b'indiċi ta' tnehhija mill-pulmun (LCI_{2.5}) ≥7.5 fil-viżta tal-iscreening inizjali (medja ta' LCI_{2.5} 10.28 fil-linja bażi [medda: 6.55 sa 16.38]) u ppFEV₁ ≥70 fl-iscreening (medja ta' ppFEV₁ 89.8 fil-linja bażi [medda: 48.6 sa 119.6]). Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa (n=103) jew plaċebo (n=101) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Pazjenti li kellhom 2 testijiet jew aktar tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbiet il-ULN), jew ALT jew AST ta' >5 tal-ULN, jew bilirubina totali ta' >2 darbiet tal-ULN, ġew esklużi.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarju kien il-bidla assoluta f'LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq f'jum 15 u ġimgħa 4 u ġimgħa 24 (ara Effetti farmakodinamiċi), il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimgħa 24, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgħa 24. Dawn ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 7 hawn taħt:

Tabella 7: Sommarju tar-rizultati primarji u r-rizultati sekondarji ewlenin fi prova 7

		Plaċebo (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg q12h (n=103)
Punt ahhari primarju			
Bidla assoluta fl-indiċi tat-tnehhija mill-kliewi (LCI_{2.5}) mil-linja bażi sa ġimgħa 24	Differenza fil-kura	–	-1.09 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.08 (P=0.5390)	-1.01 (P<0.0001)
Punti Ahharin Sekondarji Ewlenin*			
Bidla assoluta fil-BMI f'ġimgħa 24 (kg/m²)	Differenza fil-kura	–	0.11 (P=0.2522)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.27 (P=0.0002)	0.38 (P<0.0001)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fil-kura	–	2.5 (P=0.0628)
	Bidla fil-grupp innifsu	3.0 (P=0.0035)	5.5 (P<0.0001)

* Il-prova kienet tinkludi punti ahharin sekondarji ewlenin u punti ahharin sekondarji ohrajn.

Il-perċentwali ta' FEV₁ imbassra ġiet evalwata wkoll bħala punt ahhari sekondarju iehor klinikament sinifikanti. Fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, id-differenza tal-kura għall-bidla assoluta f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' 2.4 (P=0.0182).

Pazjenti b'CF li kellhom minn 6 snin 'il fuq minn prova 6 u prova 7 kienu inkluzi fi studju ta' estensjoni ta' fażi 3, multiċentriku, u rollover (prova 9). Din il-prova ta' estensjoni ġiet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul b'lumacaftor/ivacaftor. Mill-262 pazjent li rċiew kwalunkwe kura fi prova 6 jew prova 7, 239 (91%) irċiew doża u kura attiva (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena rċiew lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; pazjenti li kellhom ≥12 il-sena rċiew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fl-istudju tal-estensjoni għal sa 96 ġimgħa addizzjonali (jiġifieri, sa total ta' 120 ġimgħa) (ara sezzjoni 4.8). Ir-rizultati tal-effikaċja sekondarja u r-rata ta' avvenimenti ta' aggravament pulmonari għal kull sena ta' pazjent qed jiġu pprezentati f'Tabella 8.

Tabella 8: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 9

	Fuq plaċebo li qalbu għal lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Medji LS (Least Squares) (95% CI)		Medji LS (Least Squares) (95% CI)	
Linja baži u punt aħhari	Medja (SD) n = 101		Medja (SD) n = 128	
LCI _{2.5} fil-linja baži ‡**	10.26 (2.24)		10.24 (2.42)	
Bidla assoluta mil-linja baži fl-LCI _{2.5}				
Ġimgħa ta’ estensjoni 96		(n = 69) -0.86 (-1.33, -0.38)		(n = 88) -0.85 (-1.25, -0.45)
	n = 101		n = 161	
BMI fil-linja baži (kg/m ²)‡	16.55 (1.96)		16.56 (1.77)	

Tabella 8: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 9

	Fuq placebo li qalbu ghal lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
Linja bazi u punt ahhari				
Bidla medja assoluta mil-linja bazi fil-BMI (kg/m²)				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 83) 2.04 (1.77, 2.31)		(n = 130) 1.78 (1.56, 1.99)
	n = 78		n = 135	
CFQ-R fil-Linja bazi	77.1		78.5	
Punteġġ tad-Dominju	(15.5)		(14.3)	
Respiratorju (punti)‡				
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju tas-CFQ-R (punti)				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 65) 6.6 (3.1, 10.0)		(n = 108) 7.4 (4.8, 10.0)
Numru ta' aggravamenti pulmonari (avvenimenti) (prova 7 FAS u ROS)†				
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI)		n = 96 0.30 (0.21, 0.43)		n = 103 0.45 (0.33, 0.61)

*Individwi kkurati bil-placebo fi prova 7 (n=96) u li ġew meqluba fuq kura attiva b'LUM/IVA fl-istudju ta' estensjoni (P-L/I). Individwi kkurati b'LUM/IVA f'wieħed mill-istudji originali [prova 6 (n=49) jew prova 7 (n=94)] u li komplew kura attiva b'LUM/IVA fl-estensjoni (L/I-L/I).

‡Il-linja bazi għaż-żewġ gruppi (P-L/I u L/I-L/I) kienet il-linja bazi tal-prova 6 u l-prova 7 (studju originali) u l-n korrispondenti tirreferi għas-sett ta' analiżi fl-istudju originali.

**Is-sottostudju LCI kien jinkludi 117-il individwu fil-grupp L/I-L/I u 96 individwu fil-grupp P-L/I.

†FAS = sett shih ta' analiżi (n=103) jinkludi individwi li rċievew L/I fil-prova 7 u fil-prova 9, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kumulattiv għal L/I; ROS = sett ta' rollover (n=96) jinkludi individwi li rċievew il-placebo fi prova 7 u L/I fi prova 9, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kurrenti għall-prova 9.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Orkambi f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'fibrozi ċistika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

L-esponiment (AUC) ta' lumacaftor hu oġġla b'madwar id-doppju f'voluntiera adulti f'saħħithom meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'CF. L-esponiment ta' ivacaftor hu simili bejn voluntiera adulti b'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara dożaġġ ta' darbtejn kuljum, il-konċentrazzjonijiet ta' lumacaftor u ivacaftor fil-plażma fl-istat fiss f'individwi b'saħħithom, ġeneralment intlaħqu wara madwar 7 ijiem ta' kura, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 1.9 għal lumacaftor. L-esponiment ta' ivacaftor fl-istat fiss hu inqas minn dak ta' jum 1 minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' CYP3A ta' lumacaftor (ara sezzjoni 4.5).

Wara l-ġħoti orali ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h wara li wieħed ikun kiel, il-medja fl-istat fiss (±SD) għall-AUC_{0-12h} u s-C_{max} kienet ta' 198 (64.8) µg·h/mL u 25.0 (7.96) µg/mL għal lumacaftor, rispettivament, u 3.66 (2.25) µg·h/mL u 0.602 (0.304) µg/mL għal ivacaftor, rispettivament. Wara l-ġħoti orali ta' ivacaftor wahdu bhala 150 mg q12h wara li wieħed ikun kiel, il-medja fl-istat fiss (±SD) għall-AUC_{0-12h} u s-C_{max} kienet ta' 9.08 (3.20) µg·h/mL u 1.12 (0.319) µg/mL rispettivament.

Assorbiment

Wara l-ghoti ta' doži multipli orali ta' lumacaftor, l-esponiment ta' lumacaftor ġeneralment żdied b'mod proporzjonali mad-doża fuq il-medda ta' 50 mg sa 1000 mg kull 24 siegħa. L-esponiment ta' lumacaftor żdied b'madwar id-doppju meta mogħti ma' ikel bix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. Il-medjan (medda) tat- t_{max} ta' lumacaftor hu ta' madwar 4.0 sigħat (2.0; 9.0) wara li wieħed ikun kiel.

Wara l-ghoti ta' doži multipli orali ta' ivacaftor flimkien ma' lumacaftor, l-esponiment ta' ivacaftor ġeneralment żdied mad-doża minn 150 mg kull 12-il siegħa għal 250 mg kull 12-il siegħa. L-esponiment ta' ivacaftor meta mogħti flimkien ma' lumacaftor, żdied b'madwar 3 darbiet meta mogħti ma' ikel bix-xaħam. Għalhekk, lumacaftor/ivacaftor għandu jingħata ma' ikel li jkun fih ix-xaħam f'voluntiera b'saħħithom. Il-medjan (medda) tat- t_{max} ta' ivacaftor hu ta' madwar 4.0 sigħat (2.0; 6.0) wara li wieħed ikun kiel.

Distribuzzjoni

Lumacaftor jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament mal-albumina. Wara għoti orali ta' 400 mg kull 12-il siegħa f'pazjenti b'CF fi stat meta wieħed ikun kiel, il-volumi apparenti tipiċi tad-distribuzzjoni għall-kompartimenti ċentrali u periferali [koeffiċjent ta' varjazzjoni (*coefficient of variation*, CV) bħala perċentwali] kienu stmati li huma 23.5 L (48.7%) u 33.3 L (30.5%), rispettivament.

Ivacaftor jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' alpha 1-acid glycoprotein u mal-albumina. Wara għoti orali ta' ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa flimkien ma' lumacaftor, il-volumi apparenti tipiċi tad-distribuzzjoni għall-kompartimenti ċentrali u periferali (CV) kienu stmati li huma 95.0 L (53.9%) u 201 L (26.6%), rispettivament.

Studji *in vitro* jindikaw li lumacaftor hu substrat tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP).

Bijotrasformazzjoni

Lumacaftor ma jiġix metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, bil-maġġoranza ta' lumacaftor li jitneħħa mhux mibdul fl-ippurgar. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li lumacaftor jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' ossidazzjoni u glukuronidazzjoni.

Ivacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A. M1 u M6 huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1 għandu madwar wieħed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6 għandu inqas minn wieħed minn hamsin tal-potenza ta' ivacaftor u mhuwiex ikkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti orali ta' lumacaftor, il-maġġoranza ta' lumacaftor (51%) jitneħħa mhux mibdul fl-ippurgar. Kien hemm tneħħija negligibbli ta' lumacaftor fl-awrina bħala medikina mhux mibdula. Il-half-life terminali apparenti hi ta' madwar 26 siegħa. It-tneħħija apparenti tipika, CL/F (CV), ta' lumacaftor kienet stmata li hi ta' 2.38 L/h (29.4%) għal pazjenti b'CF.

Wara l-ghoti orali ta' ivacaftor waħdu, il-maġġoranza ta' ivacaftor (87.8%) tiġi eliminata fl-ippurgar wara konverżjoni metabolika. Kien hemm tneħħija negligibbli ta' ivacaftor fl-awrina bħala medikina mhux mibdula. F'individwi b'saħħithom, il-half-life ta' ivacaftor meta jingħata ma' lumacaftor, hi ta' madwar 9 sigħat. Is-CL/F (CV) tipika ta' ivacaftor, meta mogħti flimkien ma' lumacaftor, kienet stmata li hi ta' 25.1 L/h (40.5%) għal pazjenti b'CF.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Wara doži multipli ta' lumacaftor/ivacaftor għal 10 ijiem, individwi b'funzjoni tal-fwied indebolita moderatament (Child-Pugh Klassi B, punteġġ minn 7 sa 9) kellhom esponimenti oġhla (AUC_{0-12h} b'madwar 50% u C_{max} b'madwar 30%) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom li ġew imqabbla għad-demografija. L-impatt ta' indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A, punteġġ minn 5 sa 6) fuq il-farmakokinetika ta' lumacaftor mogħti flimkien ma' ivacaftor, ma ġiex studjat, iżda ż-żieda fl-esponiment hi mistennija li tkun inqas minn 50%.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ minn 10 sa 15), iżda l-esponiment hu mistenni li jkun oġhla milli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Indeboliment tal-kliwi

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'lumacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' lumacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (8.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina, b'0.18% bħala l-kompost prinċipali mhux mibdul). Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'ivacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tat-tneħħija kontra t-tneħħija tal-kreatinina, ma turi l-ebda tendenza għal individwi b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar ma ġewx evalwati.

Sess tal-persuna

L-effett tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' lumacaftor ġie evalwat bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi ta' lumacaftor mogħti flimkien ma' ivacaftor. Ir-riżultati ma jindikaw l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-parametri farmakokinetiċi għal lumacaftor jew ivacaftor bejn irġiel u nisa. L-ebda aġġustamenti fid-doża ma huma meħtieġa ibbażat fuq is-sess tal-persuna.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti huma simili bejn l-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika bbażat fuq analiżijiet tal-popolazzjoni (PK) kif ippreżentati f'Tabella 9:

Tabella 9: Medja (SD) tal-esponiment ta' lumacaftor u ivacaftor skont il-grupp ta' età

Grupp ta' età	Doża	Medja ta' lumacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	Medja ta' ivacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)
Pazjenti li kellhom 6 sa 11-il sena	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	203 (57.4)	5.26 (3.08)
Pazjenti li kellhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	241 (61.4)	3.90 (1.56)

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Lumacaftor

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma twettqux studji speċifiċi biex jevalwaw il-potenzjal fototossiku ta' lumacaftor; madankollu, l-evalwazzjoni tad-dejta mhux klinika u dejta klinika disponibbli ma tissuggerixxi l-ebda riskju fototossiku.

Ivacaftor

L-effetti fi studji dwar doži ripetuti dehru biss wara esponimenti meqjusa biżżejjed aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem (> 25 , > 45 , u > 35 darba għal ġrieden, firien, u klieb, rispettivament) ta' ivacaftor meta mogħti bħala Orkambi, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Sigurtà farmakoloġika

Ivacaftor ipproduċa effetti inibitorju li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq hERG (human ether-à-go-go related gene) tail currents, b' IC_{15} ta' $5.5 \mu M$, meta mqabbel mas- C_{max} ($1.5 \mu M$) għal ivacaftor fid-doża terapewtika għal lumacaftor/ivacaftor. Madankollu, ma ġie osservat l-ebda titwil tal-QT ikkaġunat minn ivacaftor fi studju dwar it-telemetrija fil-klieb, f'doži waħidhom sa 60 mg/kg , jew f'kejl permezz ta' ECG minn studji dwar doži ripetuti li damu sa sena, fil-livell ta' doża ta' 60 mg/kg/kuljum fil-klieb (C_{max} wara $365 \text{ jum} = 36.2$ sa $47.6 \mu M$). Ivacaftor ipproduċa żieda relatata mad-doża, iżda temporanja, fil-parametri tal-pressure tad-demmi fil-klieb f'doži orali waħidhom ta' sa 60 mg/kg (ara sezzjoni 5.1).

Tqala u fertilità

Id-dożaġġ ta' ivacaftor ma kienx teratoġeniku meta nġhata mill-ħalq lil firien u fniek tqal matul il-fażi tal-organogenezi tal-iżvilupp tal-fetu f'doži ta' madwar 7 darbiet (esponiment ta' ivacaftor u l-metaboliti) u 46 darba tal-esponiment ta' ivacaftor fil-bnedmin fid-doża terapewtika ta' lumacaftor/ivacaftor, rispettivament. F'doži li kienu tossiċi għall-omm fil-firien, ivacaftor ipproduċa tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet fil-kustilji ċervikali, kustilji ipoplastiċi, u kustilji mmewġin; u irregolaritajiet fl-isternum, li kienu jinkludu fużjonijiet. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ivacaftor indebbolixxa l-fertilità u indiċijiet tal-prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa f'doża ta' 200 mg/kg/jum (li jagħtu esponimenti ta' bejn wieħed u ieħor 11 u 7 darbiet, rispettivament, ta' daww miksuba bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ivacaftor ta' Orkambi, ibbażat fuq it-total tal-AUCs ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu estrapolati mill-esponimenti ta' jum 90 f'doża ta' 150 mg/kg/jum fi studju li dam 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti u l-esponimenti f'jum 17 tal-ġestazzjoni fl-istudju pilota dwar l-iżvilupp embrijufetali f'din l-ispeċi) meta l-ommijiet ingħataw doża qabel it-tqala u fil-perjodu bikri tat-tqala. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-indiċijiet tal-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva tal-irġiel jew tan-nisa f'doża ta' $\leq 100 \text{ mg/kg/jum}$ (li jagħtu esponimenti ta' bejn wieħed u ieħor 8 u 5 darbiet, rispettivament, ta' daww miksuba bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ivacaftor ta' Orkambi, ibbażat fuq it-total tal-AUCs ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu estrapolati mill-esponimenti ta' jum 90 f'doża ta' 100 mg/kg/jum fl-istudju li dam 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti u l-esponimenti f'jum 17 tal-ġestazzjoni fl-istudju dwar l-iżvilupp embrijufetali f'din l-ispeċi). It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor ġie osservat f'firien u fniek tqal.

L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Ivacaftor ma kkwax difetti waqt l-iżvilupp fil-frieh ta' firien tqal li nġhataw doża mill-ħalq mit-tqala sa meta welldu u l-ftim f'doża ta' 100 mg/kg/kuljum (kiseb esponimenti li kienu madwar 4 darbiet daww li nkisbu bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ta' ivacaftor ta' Orkambi abbażi tal-AUCs migbura ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu). Dożaġġi ta' aktar minn 100 mg/kg/jum

irriżultatw f'indicijiet tas-sopravivenza u tat-treddigh li kienu 92% u 98% tal-valuri ta' kontroll, rispettivament, kif ukoll tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ.

Annimali ġuvenili

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża ta' ivacaftor li kienet 0.32 darbiet tad-doża massima rakkomandata fil-bniedem, ibbażat fuq esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħtija flimkien ma' lumacaftor bħala Orkambi. Il-katarretti ma ġewx osservati f'feti miksuba minn firien nisa kkurati matul l-istadju tal-organogenezi tal-iżvilupp tal-fetu, fi frieħ ta' firien esposti sa ċertu punt permezz ta' ingestjoni ta' ħalib qabel il-ftim, jew fi studji dwar tossiċità minn doži ripetuti b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Lumacaftor u ivacaftor

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti li jinvolvu l-ġoti flimkien ta' lumacaftor u ivacaftor ma wrew l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin f'termini tal-potenzjal ta' tossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Povidone (K30)
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Carmine (E120)
Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigo carmine aluminium lake (E132)

Linka tal-istampar

Shellac
Iron oxide black (E172)
Propylene glycol
Soluzzjoni tal-ammonia, konċentrata

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja li tikkonsisti minn PolyChloroTriFluoroEthylene (PCTFE)/PolyVinyl Chloride (PVC) b'paper-backed foil lidding tal-aluminju.

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Pakkett li fih 112 (4 pakketti ta' 28)-il pillola miksija b'rita.

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Pakkett li fih 28 pillola miksija b'rita.

Pakketti multipli li fihom 112 (4 pakketti ta' 28)-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru, 2015

Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas
Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fiha 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fiha 150 mg ta' lumacaftor u 188 mg ta' ivacaftor.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet

Granijiet ta' lewn abjad jew abjad jagħti fil-griz.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-granijiet ta' Orkambi huma indikati għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li jkollhom sentejn jew aktar u li jkunu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene tar-regolatur tal-konduttività tat-trasmembrana tal-fibrozi ċistika (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* CFTR) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Orkambi għandu jingħata biss b'riċetta minn tobba b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettagħ biex jikkonferma l-preżenza tal-mutazzjoni *F508del* fuq iż-żewġ alleli tal-gene *CFTR*.

Pożoloġija

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ f'pazjenti li jkollhom sentejn jew aktar

Età	Doża ta' Orkambi	Doża totali ta' kuljum
Sentejn sa 5 snin u jiżnu inqas minn 14-il kg	Qartas wieħed ta' lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg
Sentejn sa 5 snin u jiżnu 14-il kg jew iktar	Qartas wieħed ta' lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg kull 12-il siegħa	lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg
6 snin u iżjed	Ara l-SmPC tal-pilloli ta' Orkambi għal aktar dettalji	

Il-pazjenti jistgħu jibdwew il-kura fi kwalunkwe jum tal-gimgha.

Dan il-prodott mediċinali għandu jittiehed ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Ikla jew ikla ħafifa li jkun fiha x-xaħam għandha tiġi kkunsmata eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

Meta wiehed jinsa jiehu doża

Jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sigħat mid-doża maqbuża, id-doża skedata għandha tittiehed ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex jistenna sal-ħin tad-doża skedata li jkun imiss. M'għandhiex tittiehed doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun intesiet.

L-użu fl-istess ħin ta' inibituri ta' CYP3A

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu Orkambi. Madankollu, meta tinbeda l-kura f'pazjenti li jkun qad jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, naqqas id-doża għal qartas wiehed (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu inqas minn 14-il kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg għal pazjenti li jkollhom bejn sentejn u 5 snin u jiżnu 14-il kg jew iktar) darba iva u darba le għall-ewwel gimgha ta' kura, biex jiġi kkunsidrat l-effett ta' induzzjoni fl-istat fiss ta' lumacaftor. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla.

Jekk il-kura titwaqqaf għal aktar minn gimgha u mbaġħad terġa' tinbeda waqt li jkun qad jittieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, naqqas id-doża għal qartas wiehed (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg għal pazjenti li jkollhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu inqas minn 14-il kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg għal pazjenti li jkollhom bejn sentejn u 5 snin u jiżnu 14-il kg jew iktar) darba iva u darba le għall-ewwel gimgha tal-bidu mill-ġdid tal-kura. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment ħafif sa moderat tal-kliwi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn jew ugwali għal 30 mL/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A). Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B), tnaqqis fid-doża hu rakkomandat.

M'hemmx esperjenza dwar l-użu tal-prodott mediċinali f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), iżda l-esponiment hu mistenni li jkun oġġla milli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Għalhekk, wara li jintiżnu r-riskji u l-benefiċċji tal-kura, Orkambi għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, b'doża mnaqqsa (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ara Tabella 2.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Indeboliment tal-fwied	Aġġustament fid-doża	Doża totali ta' kuljum
Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A)	L-ebda aġġustament fid-doża	<p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu < 14-il kg</u> lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg</p> <p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu ≥ 14-il kg</u> lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg</p>
Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B)	Qartas wieħed kull filgħodu u qartas wieħed filgħaxija darba iva u darba le	<p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu < 14 kg</u> jum 1: lumacaftor 200 mg + ivacaftor 250 mg jum 2: lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg</p> <p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu ≥ 14-il kg</u> jum 1: lumacaftor 300 mg + ivacaftor 376 mg jum 2: lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg</p>
Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C)	Qartas wieħed kuljum jew inqas frekwenti	<p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu < 14-il kg</u> lumacaftor 100 mg + ivacaftor 125 mg</p> <p><u>Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa 5 snin u jiżnu ≥ 14-il kg</u> lumacaftor 150 mg + ivacaftor 188 mg</p>

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orkambi fit-tfal li jkollhom inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

Il-kontenut shih ta' kull qartas ta' granijiet għandu jithallat ma' kuċċarina (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età u t-taħlita għandha tiġi kkunsmata kompletament. Xi eżempji ta' ikel artab jinkludu purè tal-frott, jogurt bit-togħma, u ħalib jew meraq. L-ikel jew il-likwidu għandu jkun fit-temperatura tal-kamra jew f' temperatura iktar baxxa. Ladarba jkun thallat, intwera li l-prodott hu stabbli għal siegħa u għalhekk għandu jiġi ingestit matul dan il-perjodu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'CF li huma eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor mhuwiex effettiv f'pazjenti b'CF li jkollhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele waħda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li tkun imbassra li tirriżulta f'nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro* (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'CF li jkollhom mutazzjoni gating (Klassi III) fil-gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li jkollhom mutazzjoni gating (Klassi III) fil-gene *CFTR* fuq allele waħda, bi jew minghajr il-mutazzjoni *F508del* fuq l-allele l-oħra. Billi l-esponiment ta' ivacaftor jitnaqqas b'mod sinifikanti hafna meta jingħata flimkien ma' lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienu aktar komuni matul il-bidu tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor. Avvenimenti respiratorji serji ġew osservati aktar ta' spiss f'pazjenti b'percentwali mbassar ta' volum tan-nifs sfurzati 'il barra f'sekonda waħda (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) ta' < 40, u jistgħu jwasslu għat-twaqqif tal-prodott mediċinali. Esperjenza klinika f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' < 40 hi limitata u monitoraġġ addizzjonali ta' dawn il-pazjenti hu rakkomandat matul il-bidu tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis temporanju fl-FEV₁ ġie osservat ukoll f'xi pazjenti wara l-bidu ta' lumacaftor/ivacaftor. M'hemm l-ebda esperjenza tal-bidu tal-kura b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom aggravament pulmonari u li tinbeda l-kura f'pazjenti li kellhom aggravament pulmonari mhuwiex rakkomandabbli.

Effett fuq il-pressure tad-demem

Ġiet osservata żieda fil-pressure tad-demem f'xi pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-pressure tad-demem għandha tiġi mmonitorjata perijodikament fil-pazjenti kollha matul il-kura (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'mard avanzat tal-fwied

Anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied, li jinkludu mard avanzat tal-fwied, jistgħu jkunu preżenti f'pazjenti b'CF. L-aggravament tal-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied ġie rrapportat. Dikompensazzjoni tal-funzjoni tal-fwied, li tinkludi insuffiċjenza tal-fwied li twassal għall-mewt, ġiet irrappurtata f'pazjenti b'CF b'cirrozi li kienet teżisti minn qabel bi pressure portali għolja li jkunu qed jirċievu lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied u biss jekk il-benefiċċji jkunu mistennija li jegħlbu r-riskji. Jekk lumacaftor/ivacaftor jintuża f'dawn il-pazjenti, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara l-bidu tal-kura, u d-doża għandha titnaqqas (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Transaminases għoljin ġew irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti b'CF li jkunu qed jirċievu lumacaftor/ivacaftor. F'xi każijiet, dawn iż-żidiet kienu assoċjati ma' żidiet fl-istess hin tal-bilirubina totali fis-serum. Żidiet fit-transaminases ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli f'pazjenti adulti. Fost koorti pedjatriċi ta' etajiet differenti, ġew osservati żidiet fit-transaminases b'mod aktar frekwenti fil-pazjenti li kellhom bejn sentejn u 5 snin milli f'dawk li kellhom bejn 6 u 11-il sena (ara sezzjoni 4.8).

Minhabba li assoċjazzjoni ma' hsara fil-fwied ma tistax tiġi eskluża, hu rakkomandat li jsiru evalwazzjonijiet tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubina) qabel ma jinbeda lumacaftor/ivacaftor, kull 3 xhur matul l-ewwel sena ta' kura, u kull sena wara dak il-perjodu. Għal

pazjenti bi storja medika ta' židiet fl-ALT, AST, jew bilirubina, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat.

Fil-każ ta' zieda sinifikanti ta' ALT jew AST, bi jew mingħajr zieda fil-bilirubina (jew ALT jew AST ta' > 5 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN], jew ALT jew AST ta' > 3 x ULN b'bilirubina ta' > 2 x ULN u/jew suffeġra klinika), id-dożaġġ b'lumacaftor/ivacaftor għandu jitwaqqaf u testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Għandha ssir investigazzjoni bir-reqqa tal-kawżi potenzjali u l-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-qrib għall-progressjoni klinika. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tad-dożaġġ għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Substrati ta' CYP3A

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A. L-ġhoti flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A jew substrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku dejjaq, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Kontraċettivi ormonali, li jinkludu dawk orali, li jistgħu jiġu injettati, dawk b'użu minn fuq il-ġilda, u dawk li jistgħu jiġu impjantati, m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw flimkien ma' Orkambi (ara sezzjoni 4.5).

Indutturi qawwija ta' CYP3A

Ivacaftor hu substrat ta' CYP3A4 u CYP3A5. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (eż., rifampicin, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]), mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-kliwi

Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-użu ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Katarretti

Każijiet ta' opaċitajiet mhux kongenitali tal-lenti mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u monoterapija ta' ivacaftor. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħal użu ta' kortikosteroidi u esponiment għar-radjażzjoni), riskju possibbli attribwibbli għal ivacaftor ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3). Eżamijiet oftalmoloġiċi fil-linja bażi u follow-up huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdeu kura b'lumacaftor/ivacaftor.

Pazjenti wara trapjant tal-organi

Lumacaftor/ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' immunosoppressanti.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Abbażi tal-esponiment u d-dożi indikati, il-profil tal-interazzjoni hu kkunsidrat li hu l-istess għal kull qawwa u għamla farmaċewtika.

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A, u ivacaftor hu inibitur dgħajjed ta' CYP3A meta mogħti bħala monoterapija. Hemm il-potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor meta jingħataw fl-istess ħin, u wkoll għal lumacaftor/ivacaftor li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn.

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma kellux impatt fuq l-esponiment ta' lumacaftor, iżda żied l-esponiment ta' ivacaftor b'4.3 darbiet. Minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' lumacaftor fuq CYP3A, fl-istat fiss, l-esponiment nett ta' ivacaftor meta jingħata flimkien ma' inibitur ta' CYP3A mhux mistenni li jaqbeż dak ta' meta jingħata fl-assenza ta' lumacaftor f'doża ta' 150 mg kull 12-il siegħa, id-doża approvata ta' monoterapija ta' ivacaftor.

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu lumacaftor/ivacaftor. Madankollu, meta jinbda lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkun qad jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha tiġi aġġustata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta jintuża ma' inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

Indutturi ta' CYP3A

L-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, kellu impatt minimu fuq l-esponiment ta' lumacaftor, iżda naqqas l-esponiment ta' ivacaftor (AUC) b'57%. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor mhuwiex rakkomandat ma' indutturi qawwija ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat meta jintuża ma' inibituri moderati jew dgħajfa ta' CYP3A.

Il-potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jaffettwa prodotti mediċinali oħrajn

Substrati ta' CYP3A

Lumacaftor hu induttur qawwi ta' CYP3A. Ivacaftor hu inibitur dgħajjed ta' CYP3A meta jingħata bħala monoterapija. L-effett nett tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor hu mistenni li jkun induzzjoni qawwija ta' CYP3A. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor ma' substrati ta' CYP3A jista' jnaqqas l-esponiment ta' dawn is-substrati (ara sezzjoni 4.4).

Substrati ta' P-gp

Studji *in vitro* indikaw li lumacaftor għandu l-potenzjal kemm li jinibixxi kif ukoll li jinduċi P-gp. Barra minn hekk, studju kliniku b'monoterapija ta' ivacaftor wera li ivacaftor hu inibitur dgħajjed ta' P-gp. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor ma' substrati ta' P-gp (eż., digoxin) jista' jibdel l-esponiment ta' dawn is-substrati.

Substrati ta' CYP2B6 u CYP2C

Interazzjoni ma' substrati ta' CYP2B6 u CYP2C ma ġietx investigata *in vivo*. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li lumacaftor għandu l-potenzjal li jinduċi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19; madankollu, l-inibizzjoni ta' CYP2C8 u CYP2C9 ġiet osservata wkoll *in vitro*. Ukoll, studji *in vitro* jissuġġerixxu li ivacaftor jista' jinibixxi CYP2C9. Għalhekk, l-użu fl-istess ħin ta' lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel (i.e., jew żieda jew tnaqqis) l-esponiment ta' substrati ta' CYP2C8 u CYP2C9, innaqqas l-esponiment ta' substrati ta' CYP2C19 u jnaqqas sostanzjalment l-esponiment ta' substrati ta' CYP2B6.

Potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jinteraġixxi mat-trasportaturi

Esperimenti *in vitro* juru li lumacaftor hu substrat għall-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Orkambi ma' prodotti mediċinali li jinibixxu BCRP, jista' jżid il-konċentrazzjoni ta' lumacaftor fil-plażma. Lumacaftor jinibixxi t-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT) 1 u 3. Lumacaftor u ivacaftor huma inibituri ta' BCRP. L-għoti flimkien ta' Orkambi ma' prodotti mediċinali li huma substrati għal OAT1/3 u BCRP tat-trasport jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma. Lumacaftor u ivacaftor mhumiex inibituri ta' OATP1B1, OATP1B3, u tat-trasportatur ketajoniku organiku (OCT) 1 u 2. Ivacaftor mhuwiex inibitur ta' OAT1 u OAT3.

Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet potenzjalment sinifikanti oħrajn

Tabella 3 tipprovdi l-effett stabbilit jew imbassar ta' lumacaftor/ivacaftor fuq prodotti mediċinali oħrajn, jew l-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq lumacaftor/ivacaftor. L-informazzjoni rrapportata f'Tabella 3 hi miksuba l-aktar minn studji *in vitro*. Ir-rakkomandazzjonijiet ipprovduti taht "Kumment kliniku" f'Tabella 3 huma bbażati fuq studji dwar interazzjonijiet, ir-rilevanza klinika, jew l-interazzjonijiet imbassra minhabba l-passaġġi ta' tneħħija. L-interazzjonijiet li għandhom l-aktar rilevanza klinika huma elenkati l-ewwel.

Tabella 3: Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet oħrajn potenzjalment sinifikanti – rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-użu ta' lumacaftor/ivacaftor ma' prodotti mediċinali oħrajn

Klassi tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin li l-aktar li għandhom rilevanza klinika		
Mediċini kontra l-allergiji: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	L-ebda aġġustament fid-doża għal montelukast mhu rakkomandat. Monitoraġġ kliniku xieraq għandu jintuża, kif inhu raġonevoli, meta jingħata flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' montelukast, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
fexofenadine	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ fexofenadine Minhabba l-induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aġġustament fid-doża ta' fexofenadine jista' jkun mehtieg biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' fexofenadine.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Antibijotiċi: clarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn clarithromycin, telithromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta clarithromycin jew telithromycin jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiegħdu lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycin, telithromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor għandha titnaqqas għal qartas wiehed gurnata iva u gurnata le għall-ewwel ġimgħa tal-kura meta lumacaftor/ivacaftor jinbada f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiegħdu clarithromycin jew telithromycin.
		Alternattiva għal dawn l-antibijotiċi, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' clarithromycin u telithromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn erythromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' erythromycin.
	↓ erythromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Alternattiva għal erythromycin, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponiment ta' erythromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Mediċini kontra l- konvulżjoni: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn dawn il-mediċini kontra l- konvulżjoni	
	↓ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-mediċini kontra l-konvulżjoni mhuwiex rakkomandat. L-esponimenti ta' ivacaftor u l-mediċina kontra l-konvulżjoni jistgħu jitnaqqsu b'mod sinifikanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja taż-żewġ sustanzi attivi.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Antifungali: itraconazole*, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	\leftrightarrow LUM \uparrow IVA Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn dawn l-antifungali	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta dawn l-antifungali jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu lumacaftor/ivacaftor.
	\downarrow itraconazole, ketoconazole, voriconazole Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor ghandha titnaqqas ghal qartas wiehed ġurnata iva u ġurnata le għall-ewwel ġimgha tal-kura meta lumacaftor/ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu dawn l-antifungali.
	\downarrow posaconazole Minhabba l-induzzjoni ta' UGT minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antifungali mhuwiex rakkomandat. Il-pazjenti ghandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali tat-tip breakthrough jekk dawn il-medicini jkunu meħtieġa. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-antifungali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Fluconazole	\leftrightarrow LUM \uparrow IVA Minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn fluconazole	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jinghata flimkien ma' fluconazole.
	\downarrow fluconazole Minhabba l-induzzjoni minn LUM; fluconazole jitneħħa primarjament permezz ta' tneħħija mill-kliwi bħala medicina mhux mibdula; madankollu, tnaqqis modest fl-esponiment ta' fluconazole ġie osservat ma' indutturi qawwija	Doża oghla ta' fluconazole tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' fluconazole, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Medicini kontra l-infjammazzjoni: Ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	Doża ogħla ta' ibuprofen tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' ibuprofen, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Antimikobatterjali: rifabutin, rifampicin*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn antimikobatterjali ↓ rifabutin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM ↔ rifampicin, rifapentine	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antimikobatterjali mhuwiex rakkomandat. L-esponiment ta' ivacaftor se jonqos, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor. Doża ogħla ta' rifabutin tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' rifabutin, li jista' jnaqqas l- effikaċja tiegħu.
Benzodiazepines: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-benzodiazepines mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta' midazolam u triazolam, li se jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Kontraċettivi ormonali: ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn	↓ ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/UGT minn LUM	Kontraċettivi ormonali, li jinkludu dawk orali, li jistgħu jiġu injettati, użu minn fuq il-ġilda, u dawk li jistgħu jiġu impjantati, m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' kontraċettivi ormonali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Immunosoppressanti: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus (użati wara trapjant ta’ organu)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus Minhabba l- induzzjoni ta’ CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta’ lumacaftor/ivacaftor ma’ dawn l-immunosoppressanti mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta’ dawn l- immunosoppressanti, li jista’ jnaqqas l- effikaċja tagħhom. L-użu ta’ lumacaftor/ivacaftor f’pazjenti li kellhom trapjant ta’ organu, ma ġiex studjat.
Inibituri tal-pompa tal- protons: esomeprazole, lansoprazole, omeprazole	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazole, lansoprazole, omeprazole Minhabba l- induzzjoni ta’ CYP3A/2C19 minn LUM	Doża oghla ta’ dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons tista’ tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista’ jnaqqas l- esponimenti ta’ dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons, li jista’ jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Mediċini li ġejjin mill- hxejjex: St. John’s wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta’ CYP3A minn St. John’s wort	L-użu flimkien ta’ lumacaftor/ivacaftor ma’ St. John’s wort mhuwiex rakkomandat. L- esponiment ta’ ivacaftor se jonqos, li jista’ jnaqqas l-effikaċja ta’ lumacaftor/ivacaftor.
Prodotti medicinali ohrajn moghtija fl-istess hin li għandhom rilevanza klinika		
Mediċini antiarritimiċi: Digoxin	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ digoxin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta’ P-gp	Il-konċentrazzjoni fis-serum ta’ digoxin għandha tiġi mmonitorjata u d-doża għandha tiġi ttitrata biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista’ jibdel l-esponiment ta’ digoxin.
Mediċini kontra l- koagulazzjoni tad- demm: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ dabigatran Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta’ P-gp	Monitoraġġ kliniku xieraq għandu jintuża, meta jingħata flimkien ma’ lumacaftor/ivacaftor. Aġġustament fid-doża ta’ dabigatran jista’ jkun mehtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista’ jibdel l- esponiment ta’ dabigatran.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
warfarin	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ warfarin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' CYP2C9 minn LUM	Il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) għandu jigi mmonitorjat meta l-għoti ta' warfarin flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor ikun meħtieġ. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l- esponiment ta' warfarin.
Antidepressanti: citalopram, escitalopram, sertraline	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertraline Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C19 minn LUM	Doża oghla ta' dawn l-antidepressanti tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-antidepressanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion Minhabba l- induzzjoni ta' CYP2B6 minn LUM	Doża oghla ta' bupropion tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' bupropion, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Kortikosteroidi sistemiċi: methylprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA ↓ methylprednisolone, prednisone Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Doża oghla ta' dawn il-kortikosteroidi sistemiċi tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' methylprednisolone u prednisone, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Imblokkaturi ta' H2: ranitidine	↔ LUM, IVA ↑ jew ↓ ranitidine Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aġġustament fid-doża ta' ranitidine jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l- esponiment ta' ranitidine.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin:		
Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
Ipoglicemiċi orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8 minn LUM	Doża oġhla ta' repaglinide tista' tkun mehtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' repaglinide, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

Nota: ↑ = żieda, ↓ = tnaqqis, ↔ = l-ebda bidla; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Ibbażati fuq studji dwar interazzjonijiet. L-interazzjonijiet l-oħrajn kollha murija huma mbassra.

Testijiet tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal THC

Kien hemm rapporti ta' testijiet tal-iskrining tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal tetrahydrocannabinol (THC) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Orkambi. Għandu jkun ikkunsidrat metodu alternattiv ta' konferma sabiex ikunu ivverifikati r-riżultati.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għal lumacaftor/ivacaftor m'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu fin-nisa tqal. Studji f'annimali b'lumacaftor u ivacaftor ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq l-iżvilupp u s-sistema riproduttiva, filwaqt li l-effetti b'ivacaftor ġew innutati biss f'dożi li kienu tossiċi għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, hu preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' lumacaftor/ivacaftor matul it-tqala, hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-omm tkun tehtieġ kura b'lumacaftor/ivacaftor.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lumacaftor u/jew ivacaftor u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet it-tneħħija kemm ta' lumacaftor kif ukoll ta' ivacaftor fil-ħalib ta' firien nisa li kienu qed ireddegħu. Għaldaqstant, ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-omm.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effetti ta' lumacaftor u/jew ivacaftor fuq il-fertilità fil-bniedem. Lumacaftor ma kellu l-ebda effetti fuq indiċijiet ta' prestazzjoni tal-fertilità u daww riproduttivi f'firien irġiel u nisa. Ivacaftor indebbolixxa l-indiċijiet ta' prestazzjoni tal-fertilità u daww riproduttivi f'firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ivacaftor, li hu wiehed mill-komponenti attivi ta' Orkambi, għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ivacaftor jista' jikkawża sturdament (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li jkollhom sturdament waqt li jkunu qed jiehdu Orkambi, għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 kienu qtugħ ta' nifs (14.0% kontra 7.8% bil-placebo), dijarea (11.0% kontra 8.4% bil-placebo), u dardir (10.2% kontra 7.6% bil-placebo).

Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, eż., żidiet fit-transaminases, epatite kolestatika u enċefalopatija epatika.

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji ta' 24 ġimgħa, ikkontrollati bi placebo, ta' Fażi 3 (provi 1 u 2) f'pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar u minn studju ta' 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 7), li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* huma ppreżentati f'Tabella 4 u huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Reazzjonijiet avversi osservati b'ivacaftor wahdu huma wkoll ipprovduti f'Tabella 4. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taht il-klassifikazzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u f'pazjenti ikkurati b'ivacaftor wahdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna	Nażofaringite*
	komuni	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju; rinite
Disturbi vaskulari	mhux komuni	Pressjoni għolja
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni ħafna	Ugħigh ta' ras, sturdament*
	mhux komuni	Enċefalopatija epatika†
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	komuni	Ugħigh fil-widnejn*, skonfort fil-widnejn*, tinnitus*, iperimija fil-membrana timpanika*, disturb vestibulari*
	mhux komuni	kongestjoni fil-widnejn*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	komuni ħafna	Kongestjoni nażali, dispnea, sogħla produttiva, zieda fl-isputum
	komuni	Respirazzjoni anormali, ugħigh orofaringeali, kongestjoni tas-sinus*, rinorrea, eritema tal-faringi*, bronkospazmu
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Ugħigh addominali*, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, dijarea, nawseja
	komuni	Gass, rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni	Żidiet fil-livell ta' transaminases
	mhux komuni	Epatite kolestatika‡
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	komuni	Raxx
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	komuni	Mestrwazzjoni irregolari, dismenorrea, metrorraġija, massa fis-sider*

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
	mhux komuni	Menorraġija, amenorrea, polimenorrea, infjammazzjoni tas-sider*, ġinekomastija*, disturb fil-beżżula*, uġiġh fil-beżżula*, oligomenorrea
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Batterji fl-isputum*
	komuni	Żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm
	mhux komuni	Żieda fil-pressure tad-demm

* Ir-reazzjonijiet avversi u l-frekwenzi osservati f'pazjenti fl-istudji kliniċi b'ivacaftor wahdu.

† 1 pazjent minn 738

‡ 2 pazjenti minn 738

Id-dejta dwar is-sigurtà minn 1,029 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene *CFTR* ikkurati b'lumacaftor/ivacaftor sa 96 ġimġha addizzjonali fl-istudju rollover dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul (prova 3) kienu simili għall-istudji li damu 24 ġimġha, ikkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet 0.8%, 2.0%, u 5.2%; u 0.5%, 1.9%, u 5.1% fil-pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u bi placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' transaminases kienet ta' 5.1% u 4.6% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u f'dawk li rċew placebo, rispettivament. Seba' pazjenti li rċew lumacaftor/ivacaftor kellhom reazzjonijiet avversi serji relatati mal-fwied b'livelli għoljin ta' transaminases, li kienu jinkludu 3 b'żieda fl-istess hin tal-bilirubina totali. Wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġġu lura għal-linja bażi jew tjebru b'mod sostanzjali fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

Fost 7 pazjenti b'ċirrozi li kienet teżisti minn qabel u/jew pressjoni portali għolja li rċew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji ta' Fazi 3 ikkontrollati bi placebo, ġie osservat li l-funzjoni tal-fwied marret għall-aġġar b'żieda fl-ALT, AST, bilirubina, u enċefalopatija tal-fwied f'pazjent wiehed. L-avveniment seħħ fi żmien 5 ijiem mill-bidu tad-dożaġġ u fieq wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' dikompensazzjoni tal-funzjoni tal-fwied li jinkludu insuffiċjenza tal-fwied li twassal għall-mewt, ġew irrappurtati f'pazjenti b'CF b'ċirrozi li kienet teżisti minn qabel bi pressjoni portali għolja, li ġew ittrattati b'lumacaftor/ivacaftor (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienet ta' 26.3% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' 17.0% f'pazjenti li rċew placebo. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienet aktar komuni f'pazjenti b'FEV₁ aktar baxx qabel il-kura. Madwar tliet kwarti tar-reazzjonijiet avversi bdew matul l-ewwel ġimġha ta' kura, u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti għaddew mingħajr interruzzjoni fid-dożaġġ. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati fis-severità, mhux serji, u ma rriżultawx fit-twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Matul studju kliniku ta' Fazi 3b, open-label, li dam 24 ġimġha (prova 5), li sar fuq 46 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar, b'mard avanzat tal-pulmun (ppFEV₁ <40) [ppFEV₁ medju ta' 29.1 fil-linja bażi (medda: 18.3 sa 42.0)], l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 65.2%. Fis-sottogrupp ta' 28 pazjent li nbew fid-doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor (2 pilloli kull 12-il siegħa), l-inċidenza kienet ta' 71.4%, u fit-18-il pazjent li nbew fuq doża mnaqqsa ta' lumacaftor/ivacaftor (1 pillola kull 12-il siegħa għal sa ġimagħtejn, u sussegwentement żdiedu għad-doża shiħa), l-inċidenza kienet ta' 55.6%. Mill-pazjenti li nbew fuq doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor, pazjent wiehed kellu reazzjoni avversa respiratorja serja, tliet pazjenti sussegwentement kellhom id-doża

tagħhom imnaqqsa, u tliet pazjenti waqqfu l-kura. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi respiratorji serji, tnaqqis fid-doża jew ta' twaqqif tal-kura, f'pazjenti li nbdew fuq nofs doża (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet mestrwali

Matul provi 1 u 2, l-inċidenza ta' avvenimenti kombinati ta' anormalitajiet mestrwali (amenorrea, dismenorrea, menorraġġa, mestrwazzjoni irregolari, metrorraġġa, oligomenorrea, u polimenorrea) kienet ta' 9.9% fil-pazjenti nisa kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u 1.7% f'nisa ikkurati bi placebo. Dawn l-avvenimenti mestrwali seħħew aktar ta' spiss fis-sottosett ta' pazjenti nisa li kienu qed jieħdu kontraċettivi ormonali (25.0%) kontra pazjenti li ma kinux qed jieħdu kontraċettivi ormonali (3.5%) (ara sezzjoni 4.5). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief jew moderati fis-severità, u mhux serji. F'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor, madwar żewġ terzi ta' dawn ir-reazzjonijiet fiequ, u t-tul medjan kien ta' 10 ijiem.

Żieda fil-pressure tad-dem

Matul provi 1 u 2, reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-pressure tad-dem (eż., pressure għolja, żieda fil-pressure tad-dem) ġew irrappurtati f'0.9% (7/738) tal-pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor u fl-ebda pazjent li rċieva l-placebo.

F'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor (medja tal-pressure sistolika ta' 114 mmHg u medja tal-pressure diastolika ta' 69 mmHg fil-linja bażi), iż-żieda massima mil-linja bażi tal-medja tal-pressure sistolika u tal-medja tal-pressure diastolika tad-dem kienet ta' 3.1 mmHg u 1.8 mmHg, rispettivament. F'pazjenti li rċiew placebo (medja tal-pressure sistolika ta' 114 mmHg u tal-medja tal-pressure diastolika ta' 69 mmHg fil-linja bażi), iż-żieda massima mil-linja bażi medja tal-pressure sistolika u tal-medja tal-pressure diastolika tad-dem kienet ta' 0.9 mmHg u 0.9 mmHg, rispettivament.

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom valur ta' pressure sistolika tad-dem ta' > 140 mmHg jew pressure diastolika tad-dem ta' > 90 mmHg f'mill-inqas żewġ okkażjonijiet, kien ta' 3.4% u 1-1.5% f'pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor, rispettivament, meta mqabbla ma' 1.6% u 0.5% f'pazjenti li rċiew placebo (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta dwar is-sigurtà ġiet evalwata f'60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 8), 161 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (provi 6 u 7) u f'194 pazjent li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'CF, li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li kienu rċiew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji kliniċi. Pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew inkluzi fi provi 1 u 2.

Il-profil tas-sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi hu ġeneralment konsistenti ma' dak f'pazjenti adulti.

Dejta dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa f'57 pazjent minn sentejn 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* kienu ġeneralment konsistenti mal-istudju prinċipali f'pazjenti ta' sentejn sa 5 snin (prova 8) li dam 24 ġimgħa u mad-dejta dwar is-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena.

Dejta dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa f'239 pazjent minn 6 snin 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* (prova 9) kienu ġeneralment konsistenti mal-istudji prinċipali li damu 24 ġimgħa f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 6 u prova 7).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal pazjenti pedjatriċi li kellhom minn sentejn sa 11-il sena

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label, li sar fuq 58 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 6), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8, > 5, u > 3 x ULN kienet ta' 5.3%, 8.8%, u 19.3%. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' > 2 x ULN. Id-dożagġ ta' lumacaftor/ivacaftor inżamm jew kompli b'suċċess wara l-interruzzjoni

fil-pazjenti kollha li kellhom żieda fit-transaminases, hlief għal 1 pazjent li waqqaf il-kura b'mod permanenti.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (prova 7), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienu ta' 1.0%, 4.9%, u 12.6% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 2.0%, 3.0%, u 7.9% f'pazjenti kkurati bi placebo. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' > 2 x ULN. Żewġ pazjenti fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u żewġ pazjenti fil-grupp tal-placebo waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba żidiet fit-transaminases.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24-ġimgħa, open-label, li sar fuq 60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 8), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet ta' 8.3% (5/60), 11.7% (7/60), u 15.0% (9/60). Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' > 2 x ULN. Tliet pazjenti waqqfu l-kura b'lumacaftor/ivacaftor b'mod permanenti minhabba żidiet fit-transaminases.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label (prova 6) li sar fi 58 pazjent li kellhom minn 6 sa 11-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 91.4), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 6.9% (4/58).

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo (prova 7), f'pazjenti li kellhom minn 6 sa 11-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 89.8), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 18.4% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 12.9% f'pazjenti fuq il-placebo. Tnaqqis fil-ppFEV₁ fil-bidu tat-terapija ġie osservat matul diversi evalwazzjonijiet tal-ispirometrija wara d-doża. Il-bidla assoluta minn qabel id-doża 4 sa 6 sigħat wara doża kienet ta' -7.7 f'jum 1 u -1.3 f'jum 15 fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor. It-tnaqqis ta' wara d-doża għadda sa ġimgħa 16.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'lumacaftor/ivacaftor. Il-kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Reazzjonijiet avversi li seħħew f'inċidenza miżjuda ta' ≥5% fil-perjodu tad-doża supratherapewtika mqabbla mal-perjodu tad-doża terapewtika kienu wġiħ ta' ras, raxx ġeneralizzat, u żieda fit-transaminases.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja; Kodiċi ATC: R07AX30

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-proteina CFTR hi kanal tal-chloride preżenti fuq il-wiċċ ta' ċelluli epiteljali f'organi multipli. Il-mutazzjoni *F508del* għandha impatt fuq il-proteina CFTR b'diversi modi, l-aktar billi tikkawża difett

fl-ipproċessar ċellulari u t-traffikar li jnaqqas il-kwantità ta' CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula. L-ammont żgħir ta' F508del-CFTR li jilhaq il-wiċċ taċ-ċellula għandu probabbiltà baxxa ta' kanal miftuħ (gating difettuż tal-kanal). Lumacaftor hu korrettur ta' CFTR li jaġixxi direttament fuq F508del-CFTR biex itejjeb l-ipproċessar ċellulari u t-traffikar tagħha, u b'hekk iżid il-kwantità ta' CFTR funzjonali fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ivacaftor hu potenzjatur ta' CFTR li jiffaċilita żieda fit-trasport ta' chloride billi jsaħħaħ il-probabbiltà ta' kanal miftuħ (jew gating) tal-proteina CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula. L-effett kombinat ta' lumacaftor u ivacaftor hu żieda fil-kwantità u l-funzjoni ta' F508del-CFTR fuq il-wiċċ taċ-ċellula, li jirriżulta f'żieda tat-trasport tal-joni tal-chloride. Il-mekkanizmi preċiżi li permezz tagħhom lumacaftor itejjeb l-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' F508del-CFTR u kif ivacaftor isaħħaħ F508del-CFTR, mhumiex magħrufa.

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq il-chloride fl-għaraq

Bidliet tal-chloride fl-għaraq b'risposta għal lumacaftor wahdu jew flimkien ma' ivacaftor, ġew evalwati fi prova klinika ta' Fażi 2, double-blind, ikkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena u aktar. F'din il-prova, 10 pazjenti (omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR*) temmew dożaġġ b'lumacaftor wahdu 400 mg q12h għal 28 jum segwit mill-inklużjoni ta' ivacaftor 250 mg q12h għal 28 jum addizzjonali, u 25 pazjent (omożigotiċi jew eterożigotiċi għal *F508del*) temmew dożaġġ bi placebo. Id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg q12h wahdu u placebo evalwata bħala l-bidla medja tal-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa jum 28, kienet statistikament sinifikanti f'ammont ta' -8.2 mmol/L (95% CI: -14, -2). Id-differenza fil-kura bejn il-kombinazzjoni ta' lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo evalwata bħala l-bidla medja tal-chloride fl-għaraq mil-linja bażi sa jum 56, kienet statistikament sinifikanti f'ammont ta' -11 mmol/L (95% CI: -18, -4).

Fi prova 7 (ara Effikaċja klinika u sigurtà) f'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR* li kellhom bejn 6 u 11-il sena, id-differenza fil-kura (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-bidla assoluta f'gimġha 24 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -24.9 mmol/L (P nominali < 0.0001). Id-differenza fil-kura (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-medja tal-bidla assoluta f'jum 15 u f'gimġha 4 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -20.8 mmol/L (95% CI: -23.4, -18.2; P nominali < 0.0001).

Fi prova 8 f'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR* li għandhom bejn sentejn u 5 snin, il-medja tal-bidla assoluta fil-grupp innifsu ta' chloride fl-għaraq mil-linja bażi f'gimġha 24 kienet -31.7 mmol/L (95% CI: -35.7, -27.6). Barra minn hekk, il-bidla assoluta medja ta' chloride fl-għaraq minn gimġha 24 f'gimġha 26 wara l-perjodu ta' gimmagħtejn ta' washout) (biex jiġi evalwat ir-rispons mingħajr il-medicina) kienet żieda ta' 33.0 mmol/L (95% CI: 28.9, 37.1; P nominali < 0.0001), li tirrappreżenta ritorn għal-linja bażi wara l-washout tat-trattament. F'gimġha 24, 16% tat-tfal kellhom tnaqqis fil-chloride fl-għaraq għal inqas minn 60 mmol/L, u hadd taħt 30 mmol/L.

Bidliet fl-FEV₁

Bidliet fil-ppFEV₁ bi twegiba għal lumacaftor wahdu jew flimkien ma' ivacaftor, ġew evalwati wkoll fil-prova ta' Fażi 2, double-blind, ikkontrollata bi placebo, f'pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena u aktar. Id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg q12h wahdu u placebo evalwati bħala l-bidla assoluta medja fil-ppFEV₁ kienet ta' -4.6 punti perċentwali (95% CI: -9.6, 0.4) mil-linja bażi sa jum 28, 4.2 punti perċentwali (95% CI: -1.3, 9.7) mil-linja bażi sa jum 56, u 7.7 punti perċentwali (95% CI: 2.6, 12.8; statistikament sinifikanti) minn jum 28 sa jum 56 (wara ż-żieda ta' ivacaftor mal-monoterapija b'lumacaftor).

Tnaqqis fir-rata tal-qalb

Matul l-istudji ta' Fażi 3 li damu 24 gimġha, ikkontrollati bi placebo, tnaqqis massimu fil-medja tar-rata tal-qalb ta' 6 taħbitiet kull minuta (bpm) mil-linja bażi, ġie osservat f'jum 1 u jum 15, madwar 4 sa 6 sigħat wara l-ghoti tad-dożaġġ. Wara jum 15, ir-rata tal-qalb ma ġietx immonitorjata fil-perjodu wara l-ghoti tad-dożaġġ f'dawn l-istudji. Minn gimġha 4, il-bidla fil-medja tar-rata tal-qalb fil-perjodu qabel ingħatat id-doża, varjat minn 1 sa 2 bpm taħt il-linja bażi fost pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-perċentwali ta' pazjenti b'valuri tar-rata tal-qalb ta' <50 bpm li kienu fuq il-

kura, kienet 11% għal pazjenti li rċievew lumacaftor/ivacaftor, meta mqabbla ma' 4.9% għal pazjenti li rċievew placebo.

Elettrofiziologija kardijaka

Ma ġew osservati l-ebda bidliet sinifikanti fl-intervall tal-QTc jew fil-pressure tad-demmi fi studju kliniku bir-reqqa tal-QT li evalwa lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h u lumacaftor 1000 mg darba kuljum/ivacaftor 450 mg q12h.

Effikaċja klinika u sigurtà

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom 12-il sena u aktar li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

L-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'CF li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR ġiet evalwata f'żewġ provi kliniċi li fihom il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo, li saru fuq 1,108 pazjenti klinikament stabbli b'CF, li fihom 737 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal, u ngħataw dożaġġ ta' lumacaftor/ivacaftor. Il-pazjenti fiż-żewġ provi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h, lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h, jew placebo. Il-pazjenti ħadu l-medicina tal-istudju ma' ikel li kien fih ix-xaħam għal 24 ġimgħa flimkien mat-terapiji preskritti ta' CF (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa, u soluzzjoni mielha ipertonika). Il-pazjenti minn dawn il-provi kienu eligibbli biex jaqilbu għal studju ta' estensjoni blinded.

Prova 1 evalwat 549 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.1 sena) b'percentwali ta' FEV₁ mbassar (ppFEV₁) waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.7 fil-linja bażi [medda: 31.1 sa 94.0]). Prova 2 evalwat 559 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.0 sena) b'ppFEV₁ waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.5 fil-linja bażi [medda: 31.3 sa 99.8]). Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus* jew li kellhom 3 jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbjet tal-ULN jew bilirubina totali ta' ≥ darbjet tal-ULN), ġew esklużi.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja fiż-żewġ studji kienet il-bidla assoluta mil-linja bażi f'ppFEV₁ f'ġimgħa 24. Varjabbli oħrajn tal-effikaċja kienu jinkludu l-bidla relattiva mil-linja bażi f'ppFEV₁, il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu bidla relattiva ta' ≥ 5% mil-linja bażi f'ppFEV₁ f'ġimgħa 24, u n-numru ta' aggravamenti pulmonari (li jinkludu dawk li kienu jeħtieġu kura fl-isptar jew terapija antibijotika IV) sa ġimgħa 24.

Fiż-żewġ provi, il-kura b'lumacaftor/ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'ppFEV₁ (Tabella 5). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien mgħaġġel fil-bidu (jum 15) u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimgħa. F'jum 15, id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi kienet ta' 2.51 punti percentwali fil-provi miġbura 1 u 2 ($P < 0.0001$). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrISPettivament mill-età, is-severità tal-mard, is-sess tal-persuna u r-reġjun ġeografiku. Il-provi ta' Fażi 3 ta' lumacaftor/ivacaftor kienu jinkludu 81 pazjent b'ppFEV₁ ta' <40 fil-linja bażi. Id-differenza fil-kura f'dan is-sottogrupp kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥40. F'ġimgħa 24, id-differenza fil-kura bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi fil-provi miġbura 1 u 2 kienet ta' 3.39 punti percentwali ($P = 0.0382$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' < 40, u 2.47 punti percentwali ($P < 0.0001$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥ 40.

Tabella 5: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 1 u prova 2*

		Prova 1		Prova 2		Miġbura (prova 1 u prova 2)	
		Plaċebo (n=184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=182)	Plaċebo (n=187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=187)	Plaċebo (n=371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=369)
Bidla assoluta f'ppFEV₁ f'gimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura	–	2.41 (P = 0.0003) [†]	–	2.65 (P = 0.0011) [†]	–	2.55 (P < 0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-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)
Bidla relattiva f'ppFEV₁ f'gimgha 24 (%)	Differenza fil-kura	–	4.15 (P = 0.0028) [†]	–	4.69 (P = 0.0009) [†]	–	4.4 (P < 0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-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)
Bidla assoluta fil-BMI f'gimgha 24 (kg/m²)	Differenza fil-kura	–	0.13 (P = 0.1938)	–	0.36 (P < 0.0001) [†]	–	0.24 (P = 0.0004)
	Bidla fil-grupp innifsu	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)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R f'gimgha 24 (punti)	Differenza fil-kura	–	1.5 (P = 0.3569)	–	2.9 (P = 0.0736)	–	2.2 (P = 0.0512)
	Bidla fil-grupp innifsu	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)
Proporzjon ta' pazjenti b'bidla relattiva ta' ≥5% f'ppFEV₁ f'gimgha 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Proporzjon ta' probabbiltajiet	–	1.43 (P = 0.1208)	–	1.90 (P = 0.0032)	–	1.66 (P = 0.0013)
Numru ta' aggravamenti pulmonari sa gimgha 24	# ta' avvenimenti (rata għal kull 48 gimgha)	112 (1.07)	73 (0.71)	139 (1.18)	79 (0.67)	251 (1.14)	152 (0.70)
	Proporzjon ta' rata	–	0.66 (P = 0.0169)	–	0.57 (P = 0.0002)	–	0.61 (P < 0.0001)

* F'kull studju, twestqet proċedura ta' ttestjar ġerarkiku f'kull parti tal-istudju dwar kura attiva għal punti ahharin primarji u sekondarji kontra l-plaċebo; f'kull pass, $P \leq 0.0250$ u t-testijiet kollha ta' qabel li kienu jissodisfaw ukoll dan il-livell ta' sinifikanza, kienu mehtieġa għal sinifikat statistiku.

[†]Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.

F'gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li baqgħu hielsa minn aggravamenti pulmonari kien oghla b'mod sinifikanti għal pazjenti kkurati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' plaċebo. Fl-analizi miġbura, il-proporzjon tar-rata ta' aggravamenti sa gimgha 24 f'individwi kkurati b'lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h; n=369) kien ta' 0.61 ($P < 0.0001$), kien 0.61, li jirrappreżenta tnaqqis ta' 39% meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-rata ta' avvenimenti kull sena, annwalizzata sa 48 gimgha, kienet ta' 0.70 fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u 1.14 fil-grupp tal-plaċebo. Il-kura b'lumacaftor/ivacaftor naqqset b'mod sinifikanti r-riskju għal aggravamenti li kienu jehtieġu kura fl-isptar, kontra l-plaċebo b'61% (proporzjon tar-rata=0.39, $P < 0.0001$; rata ta' avvenimenti kull 48 gimgha ta' 0.17 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.45 għal plaċebo) u naqqset l-aggravamenti li kienu jehtieġu kura b'antibijotiċi ġol-vini minn 56% (proporzjon tar-rata = 0.44, $P < 0.0001$; rata ta' każijiet kull 48 gimgha ta' 0.25 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.58 għal plaċebo). Dawn ir-riżultati ma ġewx ikkunsidrati li kienu statistikament sinifikanti fil-qafas tal-ġerarkija tal-ittestjar għall-istudji individwali.

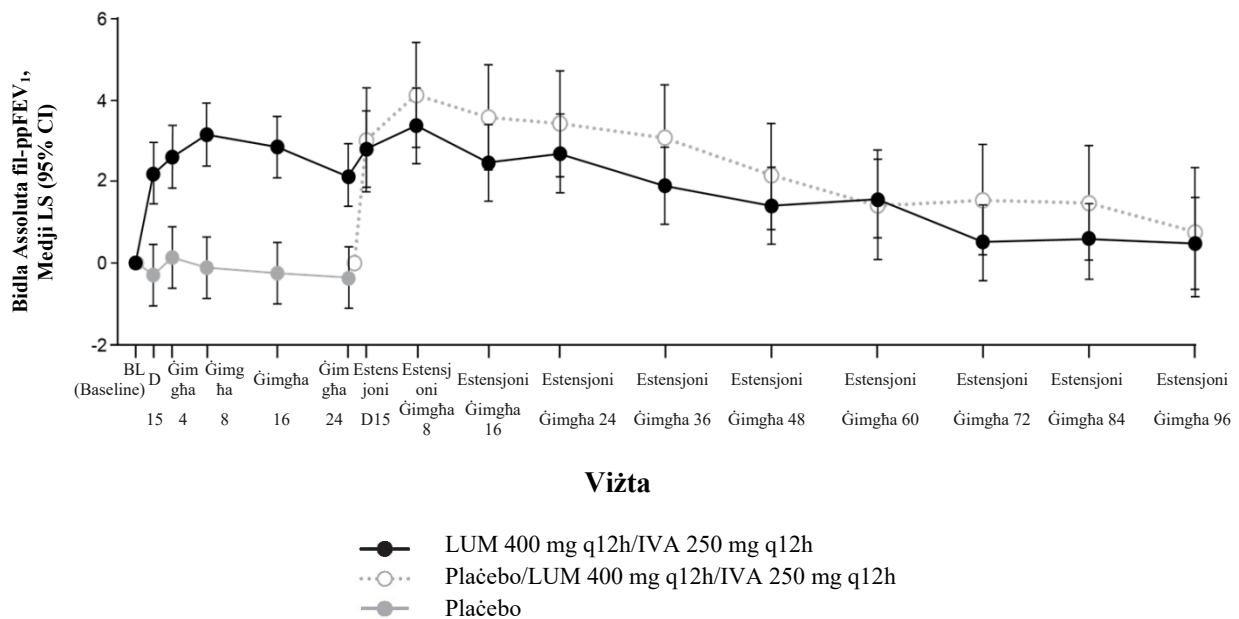
Prova rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul

Prova 3 kien studju ta' estensjoni rollover ta' Fażi 3, grupp parallel, multicentriku, li sar f'pazjenti b'CF li kienu jinkludu pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar minn prova 1 u prova 2. Din il-Prova ta' estensjoni giet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor. Mill-1108 pazjent li rċiew kwalunkwe kura fi prova 1 jew prova 2, 1029 (93%) ingħataw doża u rċiew kura attiva (lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h jew lumacaftor

400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fi prova 3 għal sa 96 ġimgha addizzjonali (i.e. sa total ta' 120 ġimgha). L-analiżi primarja tal-effikaċja ta' dan l-istudju ta' estensjoni kien jinkludi dejta sa ġimgha 72 ta' prova 3 b' analiżi tas-sensittività li kienet tinkludi dejta sa ġimgha 96 ta' prova 3.

Pazjenti kkurati b' lumacaftor/ivacaftor fi prova 1 jew prova 2 urew effetti li nżamm fir-rigward tal-linja bażi wara 96 ġimgha addizzjonali sa prova 3. Għal pazjenti li qalbu minn placebo għal kura attiva, ġew osservati tibdiliet simili bħal dawk f' pazjenti kkurati b' lumacaftor/ivacaftor fi prova 1 jew prova 2 (ara Tabella 5). Ir-riżultati minn prova 3 huma ppreżentati f' Figura 1 u Tabella 6.

Figura 1. Bidla assoluta mil-linja bażi f' percentwali ta' FEV₁ imbassar f' kull viżta†



† Minn provi 1, 2 u 3.

Tabella 6: Effett fit-tul tal-lumacaftor/ivacaftor fi prova 3*

Linja bażi u punt aħhari	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
ppFEV ₁ fil-Linja bażi†	60.2 (14.7)			60.5 (14.1)		
Bidla assoluta mil-linja bażi ppFEV₁ (punti perċentwali)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=134) 1.5 (0.2, 2.9)	0.0254		(n=273) 0.5 (-0.4, 1.5)	0.2806
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=75) 0.8 (-0.8, 2.3)	0.3495		(n=147) 0.5 (-0.7, 1.6)	0.4231

Linja baži u punt ahhari	Fuq plaċebo li qalbu għal Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
Bidla relattiva mil-linja baži ppFEV₁ (%)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=134) 2.6 (0.2, 5.0)	0.0332		(n=273) 1.4 (-0.3, 3.2)	0.1074
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=75) 1.1 (-1.7, 3.9)	0.4415		(n=147) 1.2 (-0.8, 3.3)	0.2372
BMI fil-Linja baži (kg/m²)‡	20.9 (2.8)			21.5 (3.0)		
Bidla assoluta mil-linja baži fil-BMI (kg/m²)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=145) 0.62 (0.45, 0.79)	<0.0001		(n=289) 0.69 (0.56, 0.81)	<0.0001
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=80) 0.76 (0.56, 0.97)	<0.0001		(n=155) 0.96 (0.81, 1.11)	<0.0001
CFQ-R fil-Linja baži Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti)‡	70.4 (18.5)			68.3 (18.0)		
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R (punti)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=135) 3.3 (0.7, 5.9)	0.0124		(n=269) 5.7 (3.8, 7.5)	<0.0001
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=81) 0.5 (-2.7, 3.6)	0.7665		(n=165) 3.5 (1.3, 5.8)	0.0018
Numru ta' Aggravamenti Pulmonari (avvenimenti) **†***						
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.69 (0.56, 0.85)			0.65 (0.56, 0.75)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu rikoveru l- isptar għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.30 (0.22, 0.40)			0.24 (0.19, 0.29)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu antibijotiċi għol-vini għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.37 (0.29, 0.49)			0.32 (0.26, 0.38)	

*Total ta' 82% (421 minn 516-il-pazjent eliġibbli) temmew 72 ġimgħa ta' dan l-istudju; 42% temmew 96 ġimgħa. Il-maġġoranza tal-pazjenti ma komplewx għal raġunijiet li ma kinux is-sigurtà.

**Għal pazjenti li komplewx minn provi 1 u 2 (il-grupp tal- plaċebo għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 96 ġimgħa. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

***Ir-rata ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent kienet annwalizzata għal 48 ġimgħa.

† Għal pazjenti li komplew minn provi 1 u 2 (il-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 120 ġimgħa. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

‡ Il-linja bażi għall-grupp li qaleb mill-plaċebo għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 3. Il-linja bażi għall-grupp ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 1 u 2.

Prova f'pazjenti b'CF li kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 4 kienet prova ta' Fażi 2, multicentrika, double-blind, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi plaċebo, li saret fuq 125 pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena jew aktar, li kellhom ppFEV₁ ta' 40 - 90, inkluzi, u li kellhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele waħda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li kienet imbassra li se tirriżulta fin-nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew CFTR li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro*.

Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor/ivacaftor (n=62) jew plaċebo (n=63) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Il-punt aħħari primarju kien titjib fil-funzjoni tal-pulmun kif stabbilit mill-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'jum 56 f'ppFEV₁. Il-kura b'lumacaftor/ivacaftor ma rriżultat fl-ebda titjib sinifikanti fil-ppFEV₁ meta mqabbel mal-plaċebo f'pazjenti b'CF eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* (differenza fil-kura 0.60 [*P*=0.5978]) u l-ebda titjib sinifikanti fil-BMI jew fil-piż (ara sezzjoni 4.4).

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom minn 6 sa 11-il sena u li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 7 kienet studju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi plaċebo, li sar fuq 204 pazjent b'CF, li kellhom minn 6 sa 11-il sena (età medja ta' 8.8 snin). Prova 7 evalwat individwi b'indiċi ta' tnehhija mill-pulmun (LCI_{2.5}) ≥7.5 fil-viżta tal-iscreening inizjali (medja ta' LCI_{2.5} 10.28 fil-linja bażi [medda: 6.55 sa 16.38]) u ppFEV₁ ≥70 fl-iscreening (medja ta' ppFEV₁ 89.8 fil-linja bażi [medda: 48.6 sa 119.6]). Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa (n=103) jew plaċebo (n=101) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Pazjenti li kellhom 2 testijiet jew aktar tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbiet il-ULN), jew ALT jew AST ta' >5 tal-ULN, jew bilirubina totali ta' >2 darbiet tal-ULN, ġew esklużi.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarju kien il-bidla assoluta f'LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq f'jum 15 u ġimgħa 4 u ġimgħa 24 (ara Effetti farmakodinamiċi), il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimgħa 24, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgħa 24. Dawn ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 7 hawn taħt:

Tabella 7: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 7

		Plaċebo (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg q12h (n=103)
Punt Aħhari Primarju			
Bidla assoluta fl-indiċi tat-tnehhija mill-kliewi (LCI_{2.5}) mil-linja bażi sa ġimgħa 24	Differenza fil-kura	–	-1.09 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.08 (P=0.5390)	-1.01 (P<0.0001)
Punti Aħharin Sekondarji Ewlenin*			
Bidla assoluta fil-BMI f'ġimgħa 24 (kg/m²)	Differenza fil-kura	–	0.11 (P=0.2522)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.27 (P=0.0002)	0.38 (P<0.0001)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fil-kura	–	2.5 (P=0.0628)
	Bidla fil-grupp innifsu	3.0 (P=0.0035)	5.5 (P<0.0001)

* Il-prova kienet tinkludi punti aħharin sekondarji ewlenin u punti aħharin sekondarji oħrajn.

Il-perċentwali ta' FEV₁ imbassra ġiet evalwata wkoll bħala punt aħhari sekondarju iehor klinikament sinifikanti. Fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, id-differenza tal-kura għall-bidla assoluta f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' 2.4 (P=0.0182).

Pazjenti b'CF li kellhom minn 6 snin 'il fuq minn prova 6 u prova 7 kienu inkluzi fi studju ta' estensjoni ta' fażi 3, multiċentriku, u rollover (prova 9). Din il-prova ta' estensjoni ġiet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul b'lumacaftor/ivacaftor. Mill-262 pazjent li rċievew kwalunkwe kura fi prova 6 jew prova 7, 239 (91%) irċievew doża u kura attiva (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena rċievew lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; pazjenti li kellhom ≥12 il-sena rċievew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fl-istudju tal-estensjoni għal sa 96 ġimgħa addizzjonali (jiġifieri, sa total ta' 120 ġimgħa) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riżultati tal-effikaċja sekondarja u r-rata ta' avvenimenti ta' aggravament pulmonari għal kull sena ta' pazjent qed jiġu ppreżentati f'Tabella 8.

Tabella 8: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 9

	Fuq plaċebo li qalbu għal lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
Linja bażi u punt aħhari	n = 101		n = 128	
LCI_{2.5} fil-linja bażi ‡**	10.26 (2.24)		10.24 (2.42)	
Bidla assoluta mil-linja bażi fl-LCI_{2.5}				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 69) -0.86 (-1.33, -0.38)		(n = 88) -0.85 (-1.25, -0.45)
	n = 101		n = 161	
BMI fil-linja bażi (kg/m²)‡	16.55 (1.96)		16.56 (1.77)	

Tabella 8: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 9

	Fuq placebo li qalbu ghal lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
Linja bazi u punt ahhari				
Bidla medja assoluta mil-linja bazi fil-BMI (kg/m²)				
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n = 83) 2.04 (1.77, 2.31)		(n = 130) 1.78 (1.56, 1.99)
	n = 78		n = 135	
CFQ-R fil-Linja bazi	77.1		78.5	
Punteġġ tad-Dominju	(15.5)		(14.3)	
Respiratorju (punti)‡				
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju tas-CFQ-R (punti)				
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n = 65) 6.6 (3.1, 10.0)		(n = 108) 7.4 (4.8, 10.0)
Numru ta' aggravamenti pulmonari (avvenimenti) (prova 7 FAS u ROS)†				
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI)		n = 96 0.30 (0.21, 0.43)		n = 103 0.45 (0.33, 0.61)

*Individwi kkurati bil-placebo fi prova 7 (n=96) u li ġew meqluba fuq kura attiva b'LUM/IVA fl-istudju ta' estensjoni (P-L/I). Individwi kkurati b'LUM/IVA f'wieħed mill-istudji originali [prova 6 (n=49) jew prova 7 (n=94)] u li komplew kura attiva b'LUM/IVA fl-estensjoni (L/I-L/I).

‡Il-linja bazi għaż-żewġ gruppi (P-L/I u L/I-L/I) kienet il-linja bazi tal-prova 6 u l-prova 7 (studju originali) u l-n korrispondenti tirreferi għas-sett ta' analiżi fl-istudju originali.

**Is-sottostudju LCI kien jinkludi 117-il individwu fil-grupp L/I-L/I u 96 individwu fil-grupp P-L/I.

†FAS = sett shih ta' analiżi (n=103) jinkludi individwi li rċievew L/I fil-prova 7 u fil-prova 9, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kumulattiv għal L/I; ROS = sett ta' rollover (n=96) jinkludi individwi li rċievew il-placebo fi prova 7 u L/I fi prova 9, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kurrenti għall-prova 9.

Prova 8: Studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà f'pazjenti pedjatriċi b'CF li għandhom bejn sentejn u 5 snin li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 8 evalwat 60 pazjent li għandhom bejn sentejn u 5 snin waqt l-iscreening (età medja fil-linja bazi ta' 3.7 snin). Skont il-piż tagħhom fl-iscreening, il-pazjenti ngħataw granijiet imħallta mal-ikel kull 12-il siegħa, b'doża ta' lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granijiet għal pazjenti li jiżnu inqas minn 14-il kg (n = 19) jew lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg għal pazjenti li jiżnu 14-il kg jew iktar (n = 41), għal 24 ġimgha flimkien mat-terapiji ta' CF preskritti tagħhom. Sabiex jiġu evalwati l-effetti mingħajr il-medicina, il-pazjenti kellha vista ta' segwitu ta' sigurtà wara l-perjodu ta' washout ta' ġimghatejn.

Il-punti aħharin sekondarji inkludew il-bidla assoluta mil-linja bazi fil-chloride fl-għaraq f'ġimgha 24 u l-bidla assoluta fil-chloride fl-għaraq minn ġimgha 24 f'ġimgha 26 (ara Effetti farmakodinamiċi) kif ukoll il-punti aħharin imniżżla f'Tabella 9. Ir-rilevanza klinika tad-daqs ta' dawn il-bidliet fi tfal li għandhom bejn sentejn u 5 snin b'fibrozi ċistika ma ġietx aċċertata b'mod ċar fi trattament aktar fit-tul.

Tabella 9: Sommarju tar-riżultati sekondarji ewlenin fi Prova 8

Punti ahharin sekondarji*	LUM/IVA
Bidla assoluta mil-linja bażi f'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI)	n = 57 0.27 95% CI: 0.07, 0.47; P = 0.0091
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ BMI għal età z	n = 57 0.29 95% CI: 0.14, 0.45; P = 0.0003
Bidla assoluta mil-linja bażi f'piz (kg)	n = 57 1.4 95% CI: 1.2, 1.7; P < 0.0001
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ piz għal età z	n = 57 0.26 95% CI: 0.15, 0.38; P < 0.0001
Bidla assoluta mil-linja bażi fl-istatura (cm)	n = 57 3.6 95% CI: 3.3, 3.9; P < 0.0001
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ statura għal età z	n = 57 0.09 95% CI: 0.02, 0.15; P = 0.0104
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-livelli ta' elastase-1 fekali (FE-1) (µg/g)**	n = 35 52.6 95% CI: 22.5, 82.7; P = 0.0012
LCI 2.5	n = 17 -0.58 95% CI: -1.17, 0.02; P = 0.0559

Nota: Il-valuri P fit-tabella huma nominali.

* Għall-punti ahharin imnizzla, il-bidla assoluta mil-linja bażi hija l-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'ġimgħa 24.

** Il-pazjenti kollha kellhom insuffiċjenza pankreatika fil-linja bażi. Tlieta mit-48 pazjent li kellhom valuri ta' elastase-1 fekali < 100 µg/g fil-linja bażi laħqu livell ta' ≥ 200 µg/g f'ġimgħa 24.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Orkambi f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b'fibrozi ċistika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment (AUC) ta' lumacaftor hu oġġla b'madwar id-doppju f'voluntiera adulti f'saħħithom meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'CF. L-esponiment ta' ivacaftor hu simili bejn voluntiera adulti b'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara dożaġġ ta' darbtejn kuljum, il-konċentrazzjonijiet ta' lumacaftor u ivacaftor fil-plażma fl-istat fiss f'individwi b'saħħithom, ġeneralment intlaħqu wara madwar 7 ijiem ta' kura, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 1.9 għal lumacaftor. L-esponiment ta' ivacaftor fl-istat fiss hu inqas minn dak ta' jum 1 minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' CYP3A ta' lumacaftor (ara sezzjoni 4.5).

Wara l-ġħoti orali ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h wara li wieħed ikun kiel, il-medja fl-istat fiss (±SD) għall-AUC_{0-12h} u s-C_{max} kienet ta' 198 (64.8) µg·h/mL u 25.0 (7.96) µg/mL għal lumacaftor, rispettivament, u 3.66 (2.25) µg·h/mL u 0.602 (0.304) µg/mL għal ivacaftor, rispettivament. Wara l-ġħoti orali ta' ivacaftor wahdu bhala 150 mg q12h wara li wieħed ikun kiel, il-medja fl-istat fiss (±SD) għall-AUC_{0-12h} u s-C_{max} kienet ta' 9.08 (3.20) µg·h/mL u 1.12 (0.319) µg/mL rispettivament.

Assorbiment

Wara l-ghoti ta' doži multipli orali ta' lumacaftor, l-esponiment ta' lumacaftor ġeneralment żdied b'mod proporzjonali mad-doża fuq il-medda ta' 50 mg sa 1000 mg kull 24 siegħa. L-esponiment ta' lumacaftor żdied b'madwar id-doppju meta mogħti ma' ikel bix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. Il-medjan (medda) tat- t_{max} ta' lumacaftor hu ta' madwar 4.0 sigħat (2.0; 9.0) wara li wieħed ikun kiel.

Wara l-ghoti ta' doži multipli orali ta' ivacaftor flimkien ma' lumacaftor, l-esponiment ta' ivacaftor ġeneralment żdied mad-doża minn 150 mg kull 12-il siegħa għal 250 mg kull 12-il siegħa. L-esponiment ta' ivacaftor meta mogħti flimkien ma' lumacaftor, żdied b'madwar 3 darbiet meta mogħti ma' ikel bix-xaħam. Għalhekk, lumacaftor/ivacaftor għandu jingħata ma' ikel li jkun fih ix-xaħam f'voluntiera b'saħħithom. Il-medjan (medda) tat- t_{max} ta' ivacaftor hu ta' madwar 4.0 sigħat (2.0; 6.0) wara li wieħed ikun kiel.

Distribuzzjoni

Lumacaftor jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament mal-albumina. Wara għoti orali ta' 400 mg kull 12-il siegħa f'pazjenti b'CF fi stat meta wieħed ikun kiel, il-volumi apparenti tipiċi tad-distribuzzjoni għall-kompartimenti ċentrali u periferali [koeffiċjent ta' varjazzjoni (*coefficient of variation*, CV) bħala perċentwali] kienu stmati li huma 23.5 L (48.7%) u 33.3 L (30.5%), rispettivament.

Ivacaftor jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' alpha 1-acid glycoprotein u mal-albumina. Wara għoti orali ta' ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa flimkien ma' lumacaftor, il-volumi apparenti tipiċi tad-distribuzzjoni għall-kompartimenti ċentrali u periferali (CV) kienu stmati li huma 95.0 L (53.9%) u 201 L (26.6%), rispettivament.

Studji *in vitro* jindikaw li lumacaftor hu substrat tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP).

Bijotrasformazzjoni

Lumacaftor ma jiġix metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, bil-maġġoranza ta' lumacaftor li jitneħħa mhux mibdul fl-ippurġar. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li lumacaftor jiġi metabolizzat primarjament permezz ta' ossidazzjoni u glukuronidazzjoni.

Ivacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A. M1 u M6 huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1 għandu madwar wieħed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6 għandu inqas minn wieħed minn ħamsin tal-potenza ta' ivacaftor u mhuwiex ikkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti orali ta' lumacaftor, il-maġġoranza ta' lumacaftor (51%) jitneħħa mhux mibdul fl-ippurġar. Kien hemm tneħħija negligibbli ta' lumacaftor fl-awrina bħala medikina mhux mibdula. Il-half-life terminali apparenti hi ta' madwar 26 siegħa. It-tneħħija apparenti tipika, CL/F (CV), ta' lumacaftor kienet stmata li hi ta' 2.38 L/h (29.4%) għal pazjenti b'CF.

Wara l-ghoti orali ta' ivacaftor waħdu, il-maġġoranza ta' ivacaftor (87.8%) tiġi eliminata fl-ippurġar wara konverżjoni metabolika. Kien hemm tneħħija negligibbli ta' ivacaftor fl-awrina bħala medikina mhux mibdula. F'individwi b'saħħithom, il-half-life ta' ivacaftor meta jingħata ma' lumacaftor, hi ta' madwar 9 sigħat. Is-CL/F (CV) tipika ta' ivacaftor, meta mogħti flimkien ma' lumacaftor, kienet stmata li hi ta' 25.1 L/h (40.5%) għal pazjenti b'CF.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Wara doži multipli ta' lumacaftor/ivacaftor għal 10 ijiem, individwi b'funzjoni tal-fwied indebolita moderatament (Child-Pugh Klassi B, punteġġ minn 7 sa 9) kellhom esponimenti oghla (AUC_{0-12h} b'madwar 50% u C_{max} b'madwar 30%) meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom li ġew imqabbla għad-demografija. L-impatt ta' indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A, punteġġ minn 5 sa 6) fuq il-farmakokinetika ta' lumacaftor mogħti flimkien ma' ivacaftor, ma ġiex studjat, iżda ż-żieda fl-esponiment hi mistennija li tkun inqas minn 50%.

Ma sarux studji f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ minn 10 sa 15), iżda l-esponiment hu mistenni li jkun oghla milli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Indeboliment tal-kliwi

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'lumacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' lumacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (8.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina, b'0.18% bħala l-kompost prinċipali mhux mibdul). Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'ivacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina). Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tat-tneħħija kontra t-tneħħija tal-kreatinina, ma turi l-ebda tendenza għal individwi b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom 65 sena jew aktar ma ġewx evalwati.

Sess tal-persuna

L-effett tas-sess tal-persuna fuq il-farmakokinetika ta' lumacaftor ġie evalwat bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi ta' lumacaftor mogħti flimkien ma' ivacaftor. Ir-riżultati ma jindikaw l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-parametri farmakokinetiċi għal lumacaftor jew ivacaftor bejn irġiel u nisa. L-ebda aġġustamenti fid-doża ma huma meħtieġa ibbażat fuq is-sess tal-persuna.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti huma simili bejn l-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika bbażat fuq analizijiet tal-popolazzjoni (PK) kif ipprezentati f'Tabella 10 hawn taħt:

Tabella 10: Medja (SD) tal-esponiment ta' lumacaftor u ivacaftor skont il-grupp ta' età

Grupp ta' età	Doża	Medja ta' lumacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	Medja ta' ivacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)
Pazjenti li kellhom minn sentejn u 5 snin u jiżnu inqas minn 14 kg	qartas lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	180 (45.5)	5.92 (4.61)
Pazjenti li kellhom sentejn sa 5 snin u jiżnu 14-il kg jew iktar	qartas lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg kull 12-il siegħa	217 (48.6)	5.90 (1.93)
Pazjenti li kellhom 6 sa 11-il sena	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	203 (57.4)	5.26 (3.08)
Pazjenti li kellhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	241 (61.4)	3.90 (1.56)

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Lumacaftor

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma twettqux studji speċifiċi biex jevalwaw il-potenzjal fototossiku ta' lumacaftor; madankollu, l-evalwazzjoni tad-dejta mhux klinika u dejta klinika disponibbli ma tissuggerixxi l-ebda riskju fototossiku.

Ivacaftor

L-effetti fi studji dwar doži ripetuti dehru biss wara esponimenti meqjusa biżżejjed aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem (> 25 , > 45 , u > 35 darba għal ġrieden, firien, u klieb, rispettivament) ta' ivacaftor meta mogħti bħala Orkambi, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Sigurtà farmakoloġika

Ivacaftor ipproduċa effetti inibitorju li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq hERG (human ether-à-go-go related gene) tail currents, b' IC_{15} ta' $5.5 \mu M$, meta mqabbel mas- C_{max} ($1.5 \mu M$) għal ivacaftor fid-doża terapewtika għal lumacaftor/ivacaftor. Madankollu, ma ġie osservat l-ebda titwil tal-QT ikkaġunat minn ivacaftor fi studju dwar it-telemetrija fil-klieb, f'doži waħidhom sa 60 mg/kg , jew f'kejl permezz ta' ECG minn studji dwar doži ripetuti li damu sa sena, fil-livell ta' doża ta' 60 mg/kg/kuljum fil-klieb (C_{max} wara $365 \text{ jum} = 36.2$ sa $47.6 \mu M$). Ivacaftor ipproduċa żieda relatata mad-doża, iżda temporanja, fil-parametri tal-pressure tad-demmi fil-klieb f'doži orali waħidhom ta' sa 60 mg/kg (ara sezzjoni 5.1).

Tqala u fertilità

Id-dożaġġ ta' ivacaftor ma kienx teratoġeniku meta nġhata mill-ħalq lil firien u fniek tqal matul il-fażi tal-organogenezi tal-iżvilupp tal-fetu f'doži ta' madwar 7 darbiet (esponiment ta' ivacaftor u l-metaboliti) u 46 darba tal-esponiment ta' ivacaftor fil-bnedmin fid-doża terapewtika ta' lumacaftor/ivacaftor, rispettivament. F'doži li kienu tossiċi għall-omm fil-firien, ivacaftor ipproduċa tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, żieda fl-inċidenza ta' varjazzjonijiet fil-kustilji ċervikali, kustilji ipoplastiċi, u kustilji mmewġin; u irregolaritajiet fl-isternum, li kienu jinkludu fużjonijiet. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ivacaftor indebbolixxa l-fertilità u indiċijiet tal-prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa f'doża ta' 200 mg/kg/jum (li jagħtu esponimenti ta' bejn wieħed u ieħor 11 u 7 darbiet, rispettivament, ta' daww miksuba bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ivacaftor ta' Orkambi, ibbażat fuq it-total tal-AUCs ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu estrapolati mill-esponimenti ta' jum 90 f'doża ta' 150 mg/kg/jum fi studju li dam 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti u l-esponimenti f'jum 17 tal-ġestazzjoni fl-istudju pilota dwar l-iżvilupp embrijufetali f'din l-ispeċi) meta l-ommijiet ingħataw doża qabel it-tqala u fil-perjodu bikri tat-tqala. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-indiċijiet tal-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva tal-irġiel jew tan-nisa f'doża ta' $\leq 100 \text{ mg/kg/jum}$ (li jagħtu esponimenti ta' bejn wieħed u ieħor 8 u 5 darbiet, rispettivament, ta' daww miksuba bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ivacaftor ta' Orkambi, ibbażat fuq it-total tal-AUCs ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu estrapolati mill-esponimenti ta' jum 90 f'doża ta' 100 mg/kg/jum fl-istudju li dam 6 xhur dwar tossiċità minn doži ripetuti u l-esponimenti f'jum 17 tal-ġestazzjoni fl-istudju dwar l-iżvilupp embrijufetali f'din l-ispeċi). It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor ġie osservat f'firien u fniek tqal.

L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Ivacaftor ma kkwax difetti waqt l-iżvilupp fil-frieh ta' firien tqal li nġhataw doża mill-ħalq mit-tqala sa meta welldu u l-ftim f'doża ta' 100 mg/kg/kuljum (kiseb esponimenti li kienu madwar 4 darbiet daww li nkisbu bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ta' ivacaftor ta' Orkambi abbażi tal-AUCs migbura ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu). Dożaġġi ta' aktar minn 100 mg/kg/jum

irriżultatw f'indicijiet tas-sopravivenza u tat-treddigh li kienu 92% u 98% tal-valuri ta' kontroll, rispettivament, kif ukoll tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ.

Annimali ġuvenili

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża ta' ivacaftor li kienet 0.32 darbiet tad-doża massima rakkomandata fil-bniedem, ibbażat fuq esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħtija flimkien ma' lumacaftor bħala Orkambi. Il-katarretti ma ġewx osservati f'feti miksuba minn firien nisa kkurati matul l-istadju tal-organogenezi tal-iżvilupp tal-fetu, fi frieħ ta' firien esposti sa ċertu punt permezz ta' ingestjoni ta' ħalib qabel il-ftim, jew fi studji dwar tossiċità minn doži ripetuti b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Lumacaftor u ivacaftor

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti li jinvolvu l-ġhoti flimkien ta' lumacaftor u ivacaftor ma wrew l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin f'termini tal-potenzjal ta' tossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Hypromellose acetate succinate
Povidone (K30)
Sodium laurilsulfate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Ladarba tithallat, it-taħlita ntweriet li hi stabbli għal siegħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-granijiet ta' Orkambi huma ppakkjati f'qartas illaminat bil-fojl [polyethylene terephthalate orjentat biassjalment/polyethylene/fojl/polyethylene (BOPET/PE/Fojl/PE)].

Daqs tal-pakkett ta' 56 (4 kartieri b'14-il qartas f'kull kartiera) qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru, 2015
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni:**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS) L-applikant għandu jwettaq studju ta' osservazzjoni ta' 5 snin b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti b'fibrozi ċistika, li jinkludi wkoll punti aħharin mikrobijologiċi u kliniċi (eż. aggravamenti), skont protokoll approvat. L-Aplikant għandu jissottometti analiżijiet kull sena minn Diċembru 2017 sa 2020, u s-CSR finali sa Diċembru 2021.	CSR finali Diċembru 2021
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES) Abbażi ta' protokoll li kien hemm qbil fuqu, l-Aplikant għandu jwettaq studju tal-effettività fit-tul biex jiġu mqabbla l-progressjoni tal-marda fi tfal b'CF omożigotiċi għal <i>F508del-CFTR</i> u li jkollhom bejn sentejn sa hames snin meta inbeda t-trattament ta' Orkambi kontra l-progressjoni tal-marda fost koorti akkoppjata konkorrenti ta' tfal b'CF li qatt ma ġew ittrattati b'Orkambi, flimkien ma' koorti storika longitudinali.	Analiżi fl-Intervall: Diċembru 2022 Rapport Finali: Diċembru 2025

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 28 pillola).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/1059/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 100/125 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

T T L E H Ġ S H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/1059/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli
lumacaftor/ivacaftor

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Filġhodu

Filġhaxija

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

T T L E H Ġ S H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/1059/003 28 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 200/125

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – PAKKETT MULTIPLU BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 112-il (4 pakketti ta' 28 pillola) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/15/1059/001 112-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 28 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 200/125

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL PAKKETT MULTIPLU

L-EBDA KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

T T L E Ħ Ġ S Ħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/001 112-il pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli
lumacaftor/ivacaftor

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Filġhodu

Filġhaxija

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas ta' granijiet fih 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

granijiet

56 qartas

4 kartieri individwali b'14-il qartas f'kull kartiera

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Erfa' hawn biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 100/125 granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f' qartas
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas ta' granijiet fih 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

granijiet

14-il qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Istruzzjonijiet għall-Użu

- Doża tas-soltu: Hu **qartas wiehed** ta' granijiet ta' ORKAMBI **kull 12-il siegħa**.
- Ħallat il-kontenut kollu tal-qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li qiegħed f'temperatura tal-kamra jew aktar baxxa. Ikkonsmah kompletament. Uża fi żmien siegħa wara li tħallat, eżatt qabel jew eżatt wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Filgħodu
Filgħaxija

Uża d-doži tas-7 ijiem kollha qabel tibda kartiera ġdida.

T T L E Ħ Ġ S Ħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/006

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet
lumacaftor/ivacaftor

Użu orali

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f' qartas
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas ta' granijiet fih 150 mg ta' lumacaftor u 188mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

granijiet

56 qartas

4 kartieri individwali b' 14-il qartas f' kull kartiera

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Erfa' hawn biex tiftaħ

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 150/188

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f' qartas
lumacaftor/ivacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas ta' granijiet fih 150 mg ta' lumacaftor u 188 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

granijiet

14-il qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Istruzzjonijiet għall-Użu

- Doża tas-soltu: Hu **qartas wiehed** ta' granijiet ta' ORKAMBI **kull 12-il siegħa**.
- Hallett il-kontenut kollu tal-qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li qiegħed f' temperatura tal-kamra jew aktar baxxa. Ikkonsmah kompletament. Użah fi żmien siegħa wara li tħallat, eżatt qabel jew eżatt wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Filgħodu
Filgħaxija

Uża d-doži tas-7 ijiem kollha qabel tibda kartiera ġdida.

T T L E H Ġ S H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1059/007

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QRATAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet
lumacaftor/ivacaftor

Użu orali

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEK PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

lumacaftor/ivacaftor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Orkambi
3. Kif għandek tiegħu Orkambi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Orkambi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża

Orkambi fih żewġ sustanzi attivi, lumacaftor u ivacaftor. Hu mediċina li tintuża għall-kura fit-tul ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li jkollhom 6 snin u aktar, li jkollhom bidla speċifika (magħrufa bħala mutazzjoni *F508del*) li taffettwa l-gene għal proteina msejha cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), li għandha rwol importanti biex tirregola l-imxija tal-mukus fil-pulmun. Nies bil-mutazzjoni se jipproduċu proteina CFTR anormali. Iċ-ċelluli fihom żewġ kopji tal-gene *CFTR*; Orkambi jintuża f'pazjenti li fihom iż-żewġ kopji huma affettwati mill-mutazzjoni *F508del* (omozigoti).

Lumacaftor u ivacaftor jaħdmu flimkien biex itejbu l-funzjoni tal-proteina CFTR anormali. Lumacaftor iżid l-ammont ta' CFTR disponibbli u ivacaftor jgħin lill-proteina abnormali biex taħdem b'mod aktar normali.

Orkambi jista' jgħinek tiegħu n-nifs billi jtejjeb il-funzjoni tal-pulmun tiegħek. Tista' tinnota wkoll li jkun aktar faċli li żżid fil-piż.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Orkambi

Tihux Orkambi

- jekk inti allergiku għal lumacaftor, ivacaftor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Orkambi.

Orkambi m'għandux jintuża f'pazjenti hlief dawk **li jkollhom żewġ kopji tal-mutazzjoni F508del** fil-gene *CFTR* tagħhom.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Orkambi jekk ikunu qalulek li għandek **mard tal-fwied jew tal-kliewi** għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża ta' Orkambi.

Testijiet tad-demem tal-fwied b'riżultati mhux normali ġew osservati b'mod komuni f'xi nies li kienu qed jirċievu Orkambi. Għid it-tabib tiegħek immedjatement jekk għandek kwalunkwe minn dawn is-sintomi, li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi tal-fwied:

- Uġiħ jew skonfort fin-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-gilda jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura
- Konfuzjoni

It-tabib tiegħek għandu jagħmel xi testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u waqt li tkun qed tieħu Orkambi, partikularment matul l-ewwel sena.

Avvenimenti respiratorji bħal **qtuġh ta' nifs jew tagħfis fis-sider jew tidjiq tal-passaġġ tan-nifs** deheru f'pazjenti meta bdew Orkambi, speċjalment f'pazjenti li jkollhom funzjoni tal-pulmun batuta. Jekk għandek funzjoni batuta tal-pulmun, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorja aktar mill-qrib meta tibda tieħu Orkambi.

Ġiet osservata **żieda fil-pressure tad-demem** f'xi pazjenti kkurati b'Orkambi. It-tabib tiegħek jista' jimmonitorja l-pressure tad-demem tiegħek matul il-kura b'Orkambi.

Anormalità tal-lenti tal-għajn (katarretti) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista, ġiet osservata f'xi tfal u adolexxenti kkurati b'Orkambi u ivacaftor wahidhom (wieħed mill-komponenti ta' Orkambi). It-tabib tiegħek jista' jwettagħ xi eżamijiet tal-għajnejn qabel u matul il-kura b'Orkambi.

Orkambi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkun sarilhom **trapjant ta' organu**.

Tfal taht is-6 snin

Il-pilloli ta' Orkambi m'għandhomx jintużaw fi tfal li jkollhom inqas minn 6 snin. Forom oħrajn ta' din il-medicina (granijiet f'qartas) huma aktar adattati għal tfal li għandhom inqas minn 6 snin, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Medicini oħra u Orkambi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra.

B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- Medicini antibijotiċi (jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali) pereżempju: telithromycin, clarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, erythromycin
- Medicini kontra l-konvulżjonijiet (jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet [aċċessjonijiet epilettiċi]) pereżempju: phenobarbital, carbamazepine, phenytoin
- Benzodiazepines (jintużaw għall-kura ta' ansjetà jew nuqqas ta' rqad [insomnja], aġitazzjoni, eċċ.) pereżempju: midazolam, triazolam

- Mediċini antifungali (jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fungali) pereżempju: fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- Immunosoppressanti (jintużaw wara trapjant ta' organu) pereżempju: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Mediċini li ġejjin mill-ħxejjex, pereżempju: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- Mediċini kontra l-allergiji (jintużaw għall-kura ta' allergiji u/jew azzma) pereżempju: montelukast, fexofenadine
- Mediċini kontra d-depressjoni (jintużaw għall-kura ta' depressjoni) pereżempju: citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- Mediċini kontra l-infjammazzjoni (jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni) pereżempju: ibuprofen
- Mediċini antagonisti ta' H2 (jintużaw biex inaqqsu l-aċidu fl-istonku) pereżempju: ranitidine
- Glycosides kardijaċi (jintużaw għall-kura ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb minn ħafifa sa moderata u ritmu mhux normali tal-qalb imsejjah fibrillazzjoni atriġali) pereżempju: digoxin
- Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem (jintużaw għall-prevenzjoni tal-formazzjoni ta' emboli tad-demem jew biex ma jhalluhomx jikbru fid-demem jew fil-vini/arterji) pereżempju: warfarin, dabigatran
- Mediċini kontraċettivi (jintużaw għall-prevenzjoni tat-tqala): kontraċettivi orali, injezzjoni, u li jistgħu jiġu impijantati kif ukoll patches kontraċettivi tal-ġilda; li jistgħu jinkludu ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn. Dawn m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw ma' Orkambi
- Mediċini kortikosteroidi (jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni): methylprednisolone, prednisone
- Mediċini inibituri tal-pompa tal-protons (jintużaw għall-kura tal-marda tar-rifluss tal-aċidu u ulċeri): omeprazole, esomeprazole, lansoprazole
- Ipoglicemiċi orali (jintużaw għall-immaniġġjar ta' dijabete ta' tip 2): repaglinide

Kien hemm rapporti ta' testijiet tal-iskrining tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal tetrahydrocannabinol (THC – komponent attiv fil-kannabis) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Orkambi. It-tabib tiegħek jista' jitolb għal test ieħor sabiex jivverifika r-riżultati.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jista' jkun aħjar li tevita li tuża Orkambi matul it-tqala, jekk dan ikun possibbli, u t-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.

Mhux magħruf jekk lumacaftor jew ivacaftor jinstabux fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Jekk qed tippjana biex tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu Orkambi. It-tabib tiegħek se

jiddeċiedi jekk jirrakkomanda li tieqaf tredda' jew li twaqqaf it-terapija b'lumacaftor/ivacaftor. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddiġ għat-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-isturdament ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu ivacaftor, komponent ta' Orkambi, u dan jista' jinfluwenza l-ħila li ssuq jew thaddem magni. Jekk ikollok sturdament, m'għandekx issuq jew thaddem magni sakemm dawn is-sintomi jisparixxu.

Jekk tifel/tifla jkollhom l-isturdament waqt li jkunu qed jieħdu Orkambi, hu rakkomandat li t-tifel/tifla ma jsuqux rota jew jagħmlu xi haġa ohra li tkun teħtieġ l-attenzjoni shiħa tagħhom, sakemm is-sintomi tagħhom jisparixxu.

Orkambi fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Orkambi

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata għal pazjenti li jkollhom 6 snin u aktar hija ta' żewġ pilloli filgħodu u żewġ pilloli filgħaxija (b'intervall ta' 12-il siegħa bejniethom). Dan jiġi total ta' erba' pilloli kuljum, biex jittieħdu ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Hemm qawwiet differenti tal-pillola Orkambi għal gruppi differenti ta' età. Iċċekkja li tkun ingħatajt il-pillola t-tajba (hawn taħt).

Età	Pilloli	Doża
6 sa 11-il sena	Orkambi 100 mg/125 mg	2 pilloli filgħodu 2 pilloli filgħaxija
12-il sena u aktar	Orkambi 200 mg/125 mg	2 pilloli filgħodu 2 pilloli filgħaxija

Inti tista' tibda tieħu Orkambi fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

Jekk għandek problemi moderati jew severi bil-funzjoni tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża ta' Orkambi għax il-fwied tiegħek mhux se jneħhi Orkambi malajr kif isir f'nies li jkollhom funzjoni normali tal-fwied.

- **Problemi moderati tal-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal żewġ pilloli filgħodu u pillola waħda filgħaxija
- **Problemi serji fil-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Orkambi huwa għal użu orali. Ibla' l-pilloli shaħ. Tomogħodx, tkissirx u thollx il-pilloli.

Li tieħu Orkambi ma' ikel li jkun fih ix-xaħam hu importanti biex jinkisbu l-livelli korretti tal-mediċina f'ġismek. Ikla jew ikla ħafifa li jkun fiha x-xaħam għandha tiġi kkunsmata eżatt qabel jew eżatt wara li tieħu Orkambi. Ikel u snacks rakkomandati fil-linji gwida tas-CF jew ikel rakkomandat f'linji gwida nutrizzjonali standard fihom ammonti adegwati ta' xaħam. Eżempji ta' ikel jew snacks li fihom ix-xaħam hu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Eżempji ta' ikel ieħor li fih ix-xaħam huma:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ

- Lahmijiet, hut żejtni
- Avokado, hummus, prodott ibbażati fuq is-sojja (tofu)
- Bars jew xorb nutrizzjonali

Jekk tiehu Orkambi aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li jkollok il-medicina u dan il-fuljett fuqek. Jista' jkollok effetti sekondarji, li jinkludu daww imsemmija f'sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tiehu Orkambi

Hu d-doża li tkun insejt tiehu ma' ikel li jkun fih ix-xaħam jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sigħat mill-hin li fih tkun insejt tiehu d-doża. Inkella, stenna sakemm tasal id-doża skedata li jmiss, bħalma tagħmel is-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Orkambi

Għandek tibqa' tiehu l-medicina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib, anki jekk tħossok tajjeb.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji rrappurtati b'Orkambi u ivacaftor waħdu (wieħed mis-sustanzi attivi ta' Orkambi) huma elenkati hawn taht u jistgħu jseħhu bl-użu ta' Orkambi.

Effetti sekondarji serji għal Orkambi jinkludu livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied fid-demm, ħsara fil-fwied u l-aggravament ta' mard tal-fwied sever li kien jeżisti minn qabel. L-aggravament tal-funzjoni tal-fwied jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji serji mhumiex komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna).

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe mis-sintomili ġejjin:

- Uġiġħ jew skonfort fiż-żona ta' fuq tal-lemin tal-istonku (addominali)
- Sfurija tal-ġilda jew il-parti l-bajda ta' għajnejk
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Konfużjoni
- Awrina skura

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Sogħla bl-isputum
- Kongestjoni nażali
- Qtuġħ ta' nifs
- Uġiġħ ta' ras
- Uġiġħ ta' żaqq (uġiġħ fl-istonku)
- Dijarea
- Żieda fl-isputum
- Dardir
- Riħ komuni*
- Sturdament*
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus*

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Tagħfis fis-sider
- Tidjiq tal-passaġġ tan-nifs

- Kongestjoni tas-sinus*
- Imnieher miżdud jew inixxi
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Uġiġħ fil-griżmejn
- Ħmura fil-griżmejn*
- Raxx
- Ikkollok il-gass
- Rimettar
- Żieda ta' enzima fid-demmm tiegħek (creatine phosphokinase fid-demmm)
- Livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied, li jintwerew minn test tad-demmm
- Periods (mestrwazzjoni) irregolari jew uġiġħ waqt il-periods
- Uġiġħ fil-widnejn, skonfort fil-widnejn*
- Tisfir fil-widnejn*
- Ħmura ġol-widnejn*
- Disturb fin-naħa ta' ġewwa tal-widna (thossok stordut jew kollox idur bik) *
- Massa fis-sider*

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw 1 minn kull 100 persuna)

- Periods mhux normali, li jinkludu l-assenza ta' mestrwazzjoni jew mestrwazzjoni mhux frekwenti, jew hrug ta' demmm mestrwali aktar frekwenti jew aktar intensi mis-soltu
- Żieda fil-pressure tad-demmm
- Kongestjoni fil-widnejn*
- Infjammazzjoni tas-sider*
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel*
- Tibdil jew uġiġħ fil-beżżula*

*Effetti sekondarji li ġew osservati għal ivacaftor biss.

Effetti sekondarji fit-tfal

L-effetti sekondarji osservati fit-tfal huma simili għal dawk osservati fl-adulti u fl-adolesxenti. Madankollu, żidiet tal-enzimi tal-fwied fid-demmm ġew osservati aktar frekwenti fi tfal iżgħar milli fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Orkambi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna/folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Orkambi

Is-sustanzi attivi huma lumacaftor u ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita:

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita:

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita u Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita:

Is-sustanzi l-ohra huma:

- Qalba tal-pillola: cellulose, microcrystalline; croscarmellose sodium; hypromellose acetate succinate; povidone (K30); sodium laurilsulfate; u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "Orkambi fih is-sodium").
- Kisja tal-pillola: polyvinyl alcohol; titanium dioxide (E171); macrogol 3350; talc; carmine (E120); brilliant blue FCF aluminum lake (E133); u indigo carmine aluminum lake (E132)
- Linka tal-istampar: shellac; iron oxide black (E172); propylene glycol; u ammonium hydroxide

Kif jidher Orkambi u l-kontenut tal-pakkett

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli roża, b'forma ovali (daqs $14 \times 7.6 \times 4.9$ mm) stampati b'"1V125" b'linka sewda fuq naha waħda.

Orkambi 100 mg/125 mg hu disponibbli f'pakketti li fihom 112-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita).

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma pilloli roża, b'forma ovali (daqs $14 \times 8.4 \times 6.8$ mm) stampati b'"2V125" b'linka sewda fuq naha waħda.

Orkambi 200 mg/125 mg hu disponibbli f'pakketti li fihom 28 pillola miksija b'rita u f'pakketti multipli li fihom 112-il pillola miksija b'rita (4 pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

L-Irlanda

Tel: +353 (0)1 761 7299

Manifattur

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

L-Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas

lumacaftor/ivacaftor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li t-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdwex jiehdu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tagħhom. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Orkambi
3. Kif għandek tagħti Orkambi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Orkambi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża

Orkambi fih żewġ sustanzi attivi, lumacaftor u ivacaftor. Hu mediċina li tintuża għall-kura fit-tul ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li jkollhom sentejn u aktar, li jkollhom bidla speċifika (magħrufa bħala mutazzjoni *F508del*) li taffettwa l-gene għal proteina msejja cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), li għandha rwol importanti biex tirregola l-imxija tal-mukus fil-pulmun. Nies bil-mutazzjoni se jipproduċu proteina CFTR anormali. Iċ-ċelluli fihom żewġ kopji tal-gene *CFTR*; Orkambi jintuża f'pazjenti li fihom iż-żewġ kopji huma affettwati mill-mutazzjoni *F508del* (omozigoti).

Lumacaftor u ivacaftor jahdmu flimkien biex itejbu l-funzjoni tal-proteina CFTR anormali. Lumacaftor iżid l-ammont ta' CFTR disponibbli u ivacaftor jgħin lill-proteina abnormali biex taħdem b'mod aktar normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Orkambi

Tużax Orkambi

- jekk it-tifel/tifla tiegħek huma allergiċi għal lumacaftor, ivacaftor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti Orkambi.

Orkambi m'għandux jintuża f'pazjenti hlief dawk li jkollhom żewġ kopji tal-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* tagħhom.

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel jiehdu Orkambi jekk ikunu qalulek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom **mard tal-fwied jew tal-kliewi** għax it-tabib jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża ta' Orkambi.

Testijiet tad-demmi tal-fwied b'riżultati mhux normali ġew osservati komuni f'xi nies li kienu qed jirċievu Orkambi. Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom kwalunkwe minn dawn is-sintomi, li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi tal-fwied:

- Uġiġh jew skonfort fin-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-għajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura
- Konfuzjoni

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu jagħmel xi testijiet tad-demmi biex jiċċekkja l-fwied tat-tifel/tifla tiegħek qabel u waqt li jkunu qed jiehdu Orkambi, partikularment matul l-ewwel sena.

Avvenimenti respiratorji bħal **qtuġh ta' nifs jew tagħfis fis-sider jew tidjiq tal-passaġġ tan-nifs** deheru f'pazjenti meta bdew Orkambi, speċjalment f'pazjenti li jkollhom funzjoni tal-pulmun batuta. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom funzjoni batuta tal-pulmun, it-tabib tagħhom jista' jimmonitorjahom aktar mill-qrib meta hu/hi jibdwu jiehdu Orkambi.

Ġiet osservata **żieda fil-pressjoni tad-demmi** f'xi pazjenti kkurati b'Orkambi. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jimmonitorja l-pressjoni tad-demmi tat-tifel/tifla tiegħek matul il-kura b'Orkambi.

Anormalità tal-lenti tal-għajnejn (katarretti) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista, ġiet osservata f'xi tfal u adolexxenti kkurati b'Orkambi u ivacaftor waħidhom (wieħed mill-komponenti ta' Orkambi). It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-għajnejn qabel u matul il-kura b'Orkambi.

Orkambi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkun sarilhom **trapjant ta' organu**.

Tfal taht is-sentejn

Mhux magħruf jekk Orkambi huwiex sigur u effettiv fit-tfal li jkollhom inqas minn sentejn. Għalhekk, Orkambi m'għandux jintuża fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Mediċini oħra u Orkambi

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra.

B'mod speċjali għid lit-tabib jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- Mediċini antibijotiċi (jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali) pereżempju: telithromycin, clarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, erythromycin
- Mediċini kontra l-konvulżjonijiet (jintużaw għall-kura ta' aċċessjonijiet [aċċessjonijiet epilettiċi]) pereżempju: phenobarbital, carbamazepine, phenytoin
- Benzodiazepines (jintużaw għall-kura ta' ansjetà jew nuqqas ta' rqad [insomnja], aġitazzjoni, eċċ.) pereżempju: midazolam, triazolam
- Mediċini antifungali (jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet fungali) pereżempju:

fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole

- Immunosoppressanti (jintużaw wara trapjant ta' organu) pereżempju: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Mediċini li ġejjin mill-ħxejjex, pereżempju: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
- Mediċini kontra l-allergiji (jintużaw għall-kura ta' allergiji u/jew azzma) pereżempju: montelukast, fexofenadine
- Mediċini kontra d-depressjoni (jintużaw għall-kura ta' depressjoni) pereżempju: citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- Mediċini kontra l-infjammazzjoni (jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni) pereżempju: ibuprofen
- Mediċini antagonisti ta' H2 (jintużaw biex inaqqsu l-aċidu fl-istonku) pereżempju: ranitidine
- Glycosides kardijaċi (jintużaw għall-kura ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb minn ħafifa sa moderata u ritmu mhux normali tal-qalb imsejjah fibrillazzjoni atrijali) pereżempju: digoxin
- Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem (jintużaw għall-prevenzjoni tal-formazzjoni ta' emboli tad-demem jew biex ma jhalluhomx jikbru fid-demem jew fil-vini/arterji) pereżempju: warfarin, dabigatran
- Mediċini kontraċettivi (jintużaw għall-prevenzjoni tat-tqala): kontraċettivi orali, injettabli, u li jistgħu jiġu impjantati kif ukoll patches kontraċettivi tal-ġilda; li jistgħu jinkludu ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn. Dawn m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw ma' Orkambi
- Mediċini kortikosteroidi (jintużaw għall-kura ta' infjammazzjoni): methylprednisolone, prednisone
- Mediċini inibituri tal-pompa tal-protons (jintużaw għall-kura tal-marda tar-rifluss tal-aċidu u ulċeri): omeprazole, esomeprazole, lansoprazole
- Ipoglicemiċi orali (jintużaw għall-immaniġġjar ta' dijabete ta' tip 2): repaglinide

Kien hemm rapporti ta' testijiet tal-iskrining tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal tetrahydrocannabinol (THC – komponent attiv fil-kannabis) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Orkambi. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jitlob għal test ieħor sabiex jivverifika r-riżultati.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-isturdament ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu ivacaftor, komponent ta' Orkambi, u dan jista' jinfluwenza l-ħila li ssuq jew thaddem magni.

Jekk tifel/tifla jkollhom l-isturdament waqt li jkunu qed jiehdu Orkambi, hu rakkomandat li t-tifel/tifla ma jsuqux rota jew jagħmlu xi haġa oħra li tkun teħtieġ l-attenzjoni shiħa tagħhom, sakemm is-sintomi tagħhom jisparixxu.

Orkambi fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif ghandek taghti Orkambi

Dejjem agħti lit-tifel/tifla tiegħek din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tagħhom. Iċċekkja mat-tabib jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jistabbilixxi d-doża korretta għat-tifel/tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek iridu jkomplu jużaw il-mediċina l-oħra kollha li jużaw, hlief jekk it-tabib tagħhom jgħidlek biex jieqfu jużaw xi waħda minnhom.

Doża rakkomandata

Id-doża rakkomandata għal pazjenti li jkollhom sentejn u aktar hija indikata fit-tabella li ġejja, Orkambi għandu jittiehed filgħodu u filgħaxija (b'intervall ta' 12-il siegħa bejniethom) ma' ikel li jkun fih ix-xaħam.

Hemm qawwiet differenti ta' Orkambi skont l-età u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Iċċekkja li t-tifel/tifla tiegħek ikunu ngħataw id-doża t-tajba (hawn taht).

Età, piż	Prodott	Doża
Sentejn sa 5 snin u jiżnu inqas minn 14-il kg	Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas	Qartas wiehed filgħodu Qartas wiehed filgħaxija
Sentejn sa 5 snin u jiżnu 14-il kg jew iktar	Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas	Qartas wiehed filgħodu Qartas wiehed filgħaxija

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi moderati jew severi bil-funzjoni tal-fwied, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jkollu bżonn li jnaqqas id-doża ta' Orkambi għax il-fwied tat-tifel/tifla tiegħek mhux se jneħhi Orkambi malajr kif isir fi tfal li jkollhom funzjoni normali tal-fwied.

- **Problemi moderati tal-fwied:** id-doża tista' titnaqqas kull tieni jum: żewġ qartas f'gurnata (filgħodu u filgħaxija), qartas wiehed il-gurnata ta' wara (filgħodu biss).
- **Problemi serji fil-fwied:** id-doża tista' titnaqqas kull tieni jum: qartas wiehed kuljum, jew inqas frekwenti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Orkambi huwa għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

Inti tista' tibda tagħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

Kif tagħti l-granijiet ta' Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek:

- Żomm il-qartas bil-granijiet bis-sinjal minn fejn taqta' fin-naha ta' fuq.
- Ċaqlaq il-qartas bil-mod biex il-kontenut joqgħod.
- Ċarrat jew iftaħ il-qartas billi taqta' minn fuq is-sinjal minn fejn taqta'.
- Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' kuċċarina waħda (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattati għall-età. L-ikel jew il-likwidu għandhom ikunu fit-temperatura tal-kamra jew f'temperatura iktar baxxa. Xi eżempji ta' ikel artab jew likwidi adattati għall-età jinkludu purè tal-frott, jogurt bit-togħma, u ħalib jew meraq.
- Ladarba tkun hallattu, agħti l-prodott lit-tifel/tifla tiegħek immedjatament. Jekk dan ma jkunx possibbli, agħtih fi żmien siegħa wara li tkun hallattu. Kun ċert li t-tahlita tiġi kkunsmata immedjatament u kompletament.
- Għandek tagħti ikel li fih ix-xaħam lit-tifel/tifla tiegħek eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ (jingħataw xi eżempji hawn taht).

Li tiehu Orkambi ma' ikel li jkun fih ix-xaham hu importanti biex jinkisbu l-livelli korretti tal-medicina fil-gisem. Ikel u snacks rakkomandati fil-linji gwida tas-CF jew ikel rakkomandat f'linji gwida nutrizzjonali standard fihom ammonti adegwati ta' xaham. Eżempji ta' ikel jew snacks li fihom ix-xaham hu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Eżempji ta' ikel ieħor li fih ix-xaham huma:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ
- Laħmijiet, ħut żejtni
- Avokado, ħummus, prodott ibbażati fuq is-sojja (tofu)
- Bars jew xorb nutrizzjonali

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Orkambi aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li jkollok il-medicina u dan il-fuljett fuqek. It-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom effetti sekondarji, li jinkludu dawk imsemmija f'sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tagħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek

Agħti d-doża li tkun insejt tagħti ma' ikel li jkun fih ix-xaham jekk ikunu għaddew inqas minn 6 sigħat mill-ħin li fih tkun insejt tagħti d-doża. Inkella, stenna sakemm tasal id-doża skedata li jmiss, bħalma tagħmel is-soltu. M'għandekx tagħti doża doppja lit-tifel/tifla tiegħek biex tpatti għad-doża li tkun insejt tagħti.

Jekk tiegħaf tagħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek

Agħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek sakemm jirrakkomanda t-tabib tagħhom. Tiqafx ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Għandek tibqa' tagħti l-medicina skont l-istruzzjonijiet tat-tabib, anki jekk it-tifel/tifla jħosshom tajjeb.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji rrapportati b'Orkambi u ivacaftor wahdu (wieħed mis-sustanzi attivi ta' Orkambi) huma elenkati hawn taht u jistgħu jseħħu bl-użu ta' Orkambi.

Effetti sekondarji serji għal Orkambi jinkludu livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied fid-demm, ħsara fil-fwied u l-aggravament ta' mard tal-fwied sever li kien jeżisti minn qabel. L-aggravament tal-funzjoni tal-fwied jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji serji mhumix komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna).

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement jekk hu/hi jkollhom kwalunkwe minn dawn:

- Uġiħ jew skonfort fiż-żona ta' fuq tal-lemin tal-istonku (addominali)
- Sfurija tal-ġilda jew il-parti l-bajda tal-ġajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Konfużjoni
- Awrina skura

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- Sogħla bl-isputum
- Kongestjoni nażali
- Qtuġh ta' nifs
- Uġiħ ta' ras

- Uġigh ta' żaqq (uġigh fl-istonku)
- Dijarea
- Żieda fl-isputum
- Dardir
- Riĥ komuni*
- Sturdament*
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus*

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Tagħfis fis-sider
- Tidjiq tal-passaġġ tan-nifs
- Kongestjoni tas-sinus*
- Imnieher miżdud jew inixxi
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- Uġigh fil-griżmejn
- Ħmura fil-griżmejn*
- Raxx
- Ikollok il-gass
- Rimettar
- Żieda ta' enzima fid-demmm (creatine phosphokinase fid-demmm)
- Livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied, li jintwerew minn test tad-demmm
- Periods (mestrawazzjoni) irregolari jew uġigh waqt il-periods
- Uġigh fil-widnejn, skonfort fil-widnejn*
- Tisfir fil-widnejn*
- Ħmura għol-widnejn*
- Disturb fin-naħa ta' għewwa tal-widna (thossok stordut jew kollox idur bik) *
- Massa fis-sider*

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw 1 minn kull 100 persuna):

- Periods mhux normali, li jinkludu l-assenza ta' mestrawazzjoni jew mestrawazzjoni mhux frekwenti, jew hrug ta' demmm mestrawali aktar frekwenti jew aktar intensi mis-soltu
- Żieda fil-pressure tad-demmm
- Kongestjoni fil-widnejn*
- Infjammazzjoni tas-sider*
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel*
- Tibdil jew uġigh fil-beżżula*

*Effetti sekondarji li ġew osservati għal ivacaftor biss.

Effetti sekondarji fit-tfal

L-effetti sekondarji osservati fit-tfal huma simili għal dawk osservati fl-adulti u fl-adolesxenti. Madankollu, żidiet tal-enzimi tal-fwied fid-demmm ġew osservati aktar frekwenti fi tfal iżgħar milli fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Orkambi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna/qartas wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tat-tifel jew tifla tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li t-tifel jew tifla tiegħek m'għadhomx jużaw. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Orkambi

Is-sustanzi attivi huma lumacaftor u ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas:

Kull qartas fih 100 mg ta' lumacaftor u 125 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas:

Kull qartas fih 150 mg ta' lumacaftor u 188 mg ta' ivacaftor.

Is-sustanzi l-oħra huma: cellulose; microcrystalline; croscarmellose sodium; hypromellose acetate succinate; povidone (K30); u sodium laurilsulfate (ara sezzjoni 2 "Orkambi fih is-sodium").

Kif jidher Orkambi u l-kontenut tal-pakkett

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas huma granijiet ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas huma granijiet ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Il-granijiet jiġu fi qartas.

- Daqs tal-pakkett ta' 56 qartas (fih 4 kartieri individwali b'14-il qartas f kull kartiera)

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Anness IV

Raġunijiet għal tiġdid addizzjonali wiehed

Raġunijiet għal tiġdid addizzjonali wiehed

Abbażi tad-*data* li saret disponibbli mill-ġhoti tal-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, il-CHMP tikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Orkambi jibqa' pożittiv, iżda jikkunsidra li l-profil tas-sigurtà tiegħu għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib għar-raġunijiet li ġejjin:

- Għadu għaddej PASS kontinwu għal Orkambi li għandu l-għan li jevalwa s-sigurtà fit-tul tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) f'pazjenti b'fibrozi ċistika (CF). Minhabba li dan l-istudju huwa kkategorizzat bħala kategorija 1 u r-riżultati huma kkunsidrati bħala ewlenin għall-benefiċċju u r-riskju, huwa kkunsidrat xieraq li jkun hemm it-tieni tiġdid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.
- Hemm espożizzjoni limitata u tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq limitat disponibbli għall-approvazzjonijiet riċenti f'pazjenti pedjatriċi (bejn 6-12-il sena u bejn 2-5 snin).
- Hemm studju ppjanat ta' PAES biex iqabbel il-progressjoni tal-marda fost tfal b'CF omozigota għal F508del-CFTR u li kellhom minn 2 sa 5 snin fiż-żmien tal-bidu tat-trattament b'Orkambi kontra l-progressjoni tal-marda fost koorti ta' tfal b'CF li qatt ma rċewwew trattament b'Orkambi, flimkien ma' koorti storiku longitudinali. Dan l-istudju huwa mistenni li jipprovdi verifika tal-impatt tat-trattament b'Orkambi fuq ir-riżultati kliniċi (inkluża s-sigurtà fit-tul) u l-progressjoni tal-marda, u li jikkonferma s-suppożizzjonijiet attwali tal-effikaċja u s-sigurtà.

Għalhekk, abbażi tal-profil ta' sigurtà limitat ta' Orkambi, il-CHMP ikkonkludiet li l-MAH għandu jissottometti applikazzjoni addizzjonali għat-tiġdid fi żmien 5 snin.