

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne tablete (velikost $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm) z natisnjenim napisom "1V125" s črnim črnilom na eni strani.

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, ovalne tablete (velikost $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm) z natisnjenim napisom "2V125" s črnim črnilom na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Orkambi so indicirane za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 6 let ali več, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* na genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR*) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Orkambi naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost mutacije *F508del* na obeh alelih gena *CFTR*.

Odmerjanje

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 6 let ali več

Starost	Odmerek	Celotni odmerek na dan
6 do 11 let	2 tableti lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg na 12 ur	lumakaftor 400 mg/ ivakaftor 500 mg
12 let ali več	2 tableti lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg na 12 ur	lumakaftor 800 mg/ ivakaftor 500 mg

Bolniki lahko začnejo z zdravljenjem kateri koli dan v tednu.

To zdravilo je treba jemati z mastno hrano. Masten obrok ali prigrizek naj bolnik pojé tik pred odmerkom zdravila ali tik po njem (glejte poglavje 5.2).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 6 ur, naj bolnik vzame načrtovani odmerek z obrokom mastne hrane. Če je minilo več kot 6 ur, bolniku naročite, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar uvajamo zaviralce CYP3A pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Orkambi, prilagoditev odmerka ni potrebna. Kadar pa uvajamo zdravljenje pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, moramo odmerek zmanjšati na eno tableto na dan (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 6 do 11 let; lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 12 let ali več) za prvi teden zdravljenja, da upoštevamo induksijski učinek lumakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek.

Če zdravljenje prekinemo za več kot en teden in ga nato spet začnemo dajati, medtem ko bolnik jemlje močne zaviralce CYP3A, moramo odmerek zmanjšati na eno tableto na dan (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 6 do 11 let; lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 12 let ali več) za prvi teden ponovnega začetka zdravljenja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudimi okvarami ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) priporočajo zmanjšanje odmerka.

Izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni, pričakovati je, da bo izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zato je treba po presoji tveganja in koristi zdravljenja zdravilo Orkambi pri bolnikih s hudimi okvarami jeter previdno uporabljati v zmanjšanem odmerku (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter glejte preglednico 2.

Preglednica 2: Priporočila za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter

Okvara jeter	Prilagoditev odmerka	Celotni dnevni odmerek
Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici)	brez prilagoditve odmerka	<u>Za bolnike, stare 6 do 11 let</u> 400 mg lumakaftorja + 500 mg ivakaftorja <u>Za bolnike, stare 12 let ali več</u> 800 mg lumakaftorja + 500 mg ivakaftorja
Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici)	<u>Za bolnike, stare 6 do 11 let</u> 2 tableti po 100 mg/125 mg zjutraj + 1 tableto po 100 mg/125 mg zvečer (12 ur pozneje) <u>Za bolnike, stare 12 let ali več</u> 2 tableti po 200 mg/125 mg zjutraj + 1 tableto po 200 mg/125 mg zvečer (12 ur pozneje)	<u>Za bolnike, stare 6 do 11 let</u> 300 mg lumakaftorja + 375 mg ivakaftorja <u>Za bolnike, stare 12 let ali več</u> 600 mg lumakaftorja + 375 mg ivakaftorja
Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici)	<u>Za bolnike, stare 6 do 11 let</u> 1 tableto po 100 mg/125 mg zjutraj + 1 tableto po 100 mg/125 mg zvečer (12 ur pozneje) ali zmanjšán dnevni odmerek <u>Za bolnike, stare 12 let ali več</u> 1 tableto po 200 mg/125 mg zjutraj + 1 tableto po 200 mg/125 mg zvečer (12 ur pozneje) ali zmanjšán dnevni odmerek	<u>Za bolnike, stare 6 do 11 let</u> 200 mg lumakaftorja + 250 mg ivakaftorja ali zmanjšán dnevni odmerek <u>Za bolnike, stare 12 let ali več</u> 400 mg lumakaftorja + 250 mg ivakaftorja ali zmanjšán dnevni odmerek

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Orkambi pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Bolniki tablet ne smejo žvečiti, zdrobiti ali raztopiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor ni učinkovit pri bolnikih s CF, ki imajo mutacijo *F508del* na enem alelu, na drugem alelu pa mutacijo, za katero je napovedano, da bo povzročila pomanjkanje izdelave CFTR, ali ki ni odzivna na ivakaftor *in vitro* (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s CF, ki imajo mutacijo spreminjanja prehodnosti (skupina III) na genu *CFTR*

Lumakaftorja/ivakaftorja niso proučevali pri bolnikih s CF, ki imajo mutacijo spreminjanja prehodnosti (skupina III) na genu *CFTR* na enem alelu in bodisi mutacijo *F508del* na drugem alelu, bodisi te mutacije na drugem alelu nimajo. Ker se izpostavljenost ivakaftorju zelo pomembno zmanjša, kadar ga dajemo v kombinaciji z lumakaftorjem, pri teh bolnikih lumakaftorja/ivakaftorja ne smemo uporabljati.

Respiratorni neželeni učinki

Respiratorni neželeni učinki (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) so bili pogostejši med uvajanjem zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Resne respiratorne dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih z napovedanim forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1 sekundi (FEV₁) v odstotkih (ppFEV₁) < 40 in lahko povzročijo prenehanje jemanja zdravila. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s ppFEV₁ < 40 je malo in med uvajanjem zdravljenja priporočajo dodatno spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.8). Prehodno zmanjšanje FEV₁ so pri nekaterih bolnikih ugotovili tudi po uvedbi lumakaftorja/ivakaftorja. Izkušenj z uvajanjem zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s pljučnim poslabšanjem ni in uvajanje zdravljenja pri bolnikih s pljučnim poslabšanjem ni priporočljivo.

Vpliv na krvni tlak

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, so opazili zvišan krvni tlak. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem občasno spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z napredovalo boleznijo jeter

Pri bolnikih s CF so lahko prisotne nenormalnosti funkcije jeter, vključno z napredovalo boleznijo jeter. Poročali so o poslabšanju funkcije jeter pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter. Pri bolnikih s CF, ki so imeli že od prej cirozo s portalno hipertenzijo in so prejeli lumakaftor/ivakaftor, so poročali o dekompenzaciji funkcije jeter, vključno z odpovedjo jeter, ki je povzročila smrt. Lumakaftor/ivakaftor moramo pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter previdno uporabljati in to samo, kadar pričakujemo, da bodo koristili odtehtale tveganja. Če uporabljamo lumakaftor/ivakaftor pri teh bolnikih, jih moramo po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati, odmerik pa moramo zmanjšati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Pri bolnikih s CF, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. V nekaterih primerih so bila ta zvišanja povezana s sočasnim zvišanjem celotnega serumskega bilirubina. Pri pediatričnih bolnikih so pogosteje opazili zvišanje aminotransferaz kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Ker povezave s poškodbo jeter ne moremo izključiti, priporočajo izvedbo testov funkcije jeter (ALT, AST in bilirubin) pred uvedbo lumakaftorja/ivakaftorja, vsake 3 mesece med prvim letom zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo zvišanja ALT, AST ali bilirubina pride v poštev pogostejše spremljanje.

V primeru pomembnega zvišanja ALT ali AST, bodisi z zvišanim bilirubinom (bodisi ALT bodisi AST > 5 x zgornja meja normalne vrednosti [ULN], bodisi ALT ali AST > 3 x ULN in bilirubin > 2 x ULN in/ali klinična zlatenica), bodisi brez zvišane bilirubina, je treba zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem prekiniti in skrbno spremljati rezultate laboratorijskih preiskav, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Opraviti je treba temeljito raziskavo možnih vzrokov in bolnike skrbno spremljati glede kliničnega napredovanja. Potem ko zvišanja aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega odmerjanja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Medsebojno delovanje z zdravili

Substrati CYP3A

Lumakaftor je močan induktor CYP3A. Sočasna uporaba z občutljivimi substrati CYP3A ali substrati CYP3A z ozkim terapevtskim oknom se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Kadar dajemo hormonske kontraceptive, vključno s peroralnimi kontraceptivi, kontracepcijskimi injekcijami, transdermalnimi kontracepcijskimi obliži in kontracepcijskimi vsadki, se nanje ne smemo zanašati kot na učinkovito kontracepcijsko metodo, kadar jih dajemo sočasno z zdravilom Orkambi (glejte poglavje 4.5).

Močni induktorji CYP3A

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Zato sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP3A (npr. rifampicinom ali šentjanževko [*Hypericum perforatum*]) ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Pri uporabi lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem in z monoterapijo z ivakaftorjem, so poročali o primerih ne-prirojenih motenj leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali ivakaftorju (glejte poglavje 5.3). Pri pediatričnih bolnikih, ki začenjajo zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave.

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, ki so imeli presaditev organa, lumakaftorja/ivakaftorja niso proučevali. Zato uporaba pri bolnikih s presajenimi organi ni priporočljiva. Glede medsebojnega delovanja z imunosupresivi glejte poglavje 4.5.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi izpostavljenosti in indiciranih odmerkov menimo, da je profil medsebojnega delovanja enak za vse jakosti in farmacevtske oblike.

Lumakaftor je močan induktor CYP3A, ivakaftor pa šibek zaviralec CYP3A, kadar ju dajemo kot monoterapijo. Obstaja možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor, kadar jih dajemo sočasno, pa tudi, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor

Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, ni vplivalo na izpostavljenost lumakaftorju, je pa zvečalo izpostavljenost ivakaftorju za 4,3-krat. Zaradi indukcijskega učinka lumakaftorja na CYP3A v stanju dinamičnega ravnovesja ni pričakovati, da bi neto izpostavljenost ivakaftorju, kadar ga dajemo sočasno z zaviralcem CYP3A, presegla tisto pri dajanju brez lumakaftorja v odmerku 150 mg vsakih 12 ur, kar je odobreni odmerek monoterapije z ivakaftorjem.

Prilagajanje odmerka ni potrebno, kadar uvajamo zaviralce CYP3A bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor. Kadar pa uvajamo lumakaftor/ivakaftor bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri uporabi z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A se prilagajanje odmerka ne priporoča.

Induktorji CYP3A

Sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je minimalno vplivalo na izpostavljenost lumakaftorju, a je zmanjšalo izpostavljenost ivakaftorju (AUC) za 57 %. Zato sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljivo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri uporabi z zmernimi ali šibkimi induktorji CYP3A prilagajanja odmerka ne priporočajo.

Možnost, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila

Substrati CYP3A

Lumakaftor je močan induktor CYP3A. Ivakaftor je šibek zaviralec CYP3A, kadar ga dajemo kot monoterapijo. Pričakovati je, da bo neto učinek zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem močna indukcija CYP3A. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja s substrati CYP3A zmanjša izpostavljenost tem substratom (glejte poglavje 4.4).

Substrati P-gp

Študije *in vitro* so pokazale, da ima lumakaftor potencial tako za zaviranje kot za indukcijo P-gp. Poleg tega je klinična študija z monoterapijo z ivakaftorjem pokazala, da je ivakaftor šibek zaviralec P-gp. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja s substrati P-gp (npr. digoksinom) spremeni izpostavljenost tem substratom.

Substrati CYP2B6 in CYP2C

Interakcij s substrati CYP2B6 in CYP2C *in vivo* niso raziskali. Študije *in vitro* kažejo, da ima lumakaftor potencial za indukcijo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19; vendar so *in vitro* opazili tudi inhibicijo CYP2C8 in CYP2C9. Poleg tega študije *in vitro* kažejo, da ivakaftor lahko zavira CYP2C9. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja spremeni (t.j., ali zveča ali zmanjša) izpostavljenost substratom CYP2C8 in CYP2C9, zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C19 in znatno zmanjša izpostavljenost substratom CYP2B6.

Potencial lumakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

Poskusi *in vitro* kažejo, da je lumakaftor substrat beljakovine odpornosti proti raku dojke (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP). Sočasno dajanje zdravila Orkambi z zdravili, ki zavirajo BCRP, lahko zviša koncentracijo lumakaftorja v plazmi. Lumakaftor zavira prenašalca organskih anionov (OAT) 1 in 3. Lumakaftor in ivakaftor sta zaviralca BCRP. Sočasno dajanje zdravila Orkambi z zdravili, ki so substrati za OAT1/3 in prenos BCRP, lahko zvišajo koncentracije takih zdravil v plazmi. Lumakaftor in ivakaftor nista zaviralca OATP1B1, OATP1B3 in prenašalcev organskih kationov (OCT) 1 in 2. Ivakaftor ni zaviralec OAT1 in OAT3.

Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije

Preglednica 3 navaja dokazane ali napovedane učinke lumakaftorja/ivakaftorja na druga zdravila ali učinke drugih zdravil na lumakaftor/ivakaftor. Podatki, navedeni v preglednici 3, večinoma izvirajo iz študij *in vitro*. Priporočila, navedena pod podnaslovom "Klinični komentar" v preglednici 3, temeljijo na študijah interakcij, klinični pomembnosti ali napovedanih interakcijah zaradi poti izločanja. Interakcije, ki so klinično najpomembnejše, so navedene najprej.

Preglednica 3: Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije – priporočila glede odmerkov za uporabo lumakaftorja/ivakaftorja z drugimi zdravili

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Sočasno uporabljena zdravila z največjo klinično pomembnostjo		
Antialergiki: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Prilagajanja odmerka montelukasta ne priporočajo. Uporabiti je treba ustrezno klinično spremljanje, kot je primerno, kadar se uporablja sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost montelukastu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
feksofenadin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ feksofenadin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka feksofenadina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost feksofenadinu.
Antibiotiki: klaritromicin, telitromicin	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A s klaritromicinom, telitromicinom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju klaritromicina ali telitromicina bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↓ klaritromicin, telitromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno tableto na dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo klaritromicin ali telitromicin. Razmisliti je treba o uporabi drugih antibiotikov, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost klaritromicinu in telitromicinu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
eritromicin	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A z eritromicinom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno z eritromicinom.
	↓ eritromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Razmisliti je treba o uporabi drugega antibiotika, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost eritromicinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Antikonvulzivi:		
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s temi antikonvulzivi	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenitoin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antikonvulzivi ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju in antikonvulzivu se lahko znatno zmanjša, kar lahko zmanjša učinkovitost obeh učinkovin.
Antimikotiki:		
itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi indukcije CYP3A s temi antimikotiki	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju teh antimikotikov bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno tableto na dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo te antimikotike.
	↓ posakonazol Zaradi indukcije UGT z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antimikotiki ne priporočajo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede izbruha glivičnih okužb, če so taka zdravila potrebna. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antimikotikom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi indukcije CYP3A s flukonazolom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno s flukonazolom.
	↓ flukonazol Zaradi indukcije z LUM; flukonazol se odstranjuje predvsem z izločanjem skozi ledvice kot nespremenjeno zdravilo; vendar so opazili zmerno zmanjšanje izpostavljenosti flukonazolu z močnimi induktorji	Mogoče bo potreben večji odmerek flukonazola, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost flukonazolu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Protivnetna zdravila:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek ibuprofena, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost ibuprofenu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Zdravila za zdravljenje		
infekcij z mikobakterijami: rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A z zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	
	↓ rifabutin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.
	↔ rifampicin, rifapentin	Mogoče bo potreben večji odmerek rifabutina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost rifabutinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Benzodiazepini: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi benzodiazepini ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost midazolamu in triazolamu, kar bo zmanjšalo njuno učinkovitost.
Hormonski kontraceptivi: etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni Zaradi indukcije CYP3A/UGT z LUM	Na hormonske kontraceptive, vključno s peroralnimi kontraceptivi, kontracepcijskimi injekcijami, transdermalnimi kontracepcijskimi obliži in kontracepcijskimi vsadki, se ne smemo zanašati kot na učinkovito kontracepcijsko metodo, kadar jih dajemo sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (uporabljajo se po presaditvi organov)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost tem imunosupresivom, kar lahko zmanjša učinkovitost teh imunosupresivov. Uporabe lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s presajenimi organi niso proučevali.
Zaviralci protonske črpalke: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh zaviralcev protonske črpalke, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem zaviralcem protonske črpalke, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s šentjanževko	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s šentjanževko ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Druga sočasno uporabljena klinično pomembna zdravila		
Antiaritmiki:		
digoksin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ digoksin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Treba je spremljati koncentracijo digoksina v serumu in titrirati odmere, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost digoksinu.
Antikoagulant:		
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ dabigatran Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Pri sočasni uporabi z lumakaftorjem/ivakaftorjem je potrebno ustrezno klinično spremljanje. Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka dabigatrana, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ varfarin Zaradi možne indukcije ali zaviranja CYP2C9 z LUM	Kadar je potrebna sočasna uporaba varfarina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, je treba spremljati mednarodno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio). Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralin Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh antidepresivov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antidepresivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion Zaradi indukcije CYP2B6 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek bupropiona, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost bupropionu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Kortikosteroidi, sistemski: metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA ↓ metilprednizolon, prednizon Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh sistemskih kortikosteroidov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost metilprednizolonu in prednizonu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.
Antagonisti histaminskih receptorjev H2: ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ ranitidin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka ranitidina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost ranitidinu.
Peroralni antidiabetiki: repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ repaglinid Zaradi indukcije CYP3A/2C8 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek repaglinida, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost repaglinidu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Opomba: ↑ = zvečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = nespremenjeno; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

* Temelji na kliničnih študijah interakcij. Vse druge interakcije so napovedane.

Lažno pozitivni urinski testi za THC

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Orkambi, so poročali o lažno pozitivnih urinskih presejalnih testih za tetrahidrokanabinol (THC). Za preverjanje rezultatov premislite o alternativni potrditveni metodi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi lumakaftorja/ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije z lumakaftorjem in ivakaftorjem na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj in sposobnost razmnoževanja, medtem ko so pri ivakaftorju učinke opazili le pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep je zaželeno, da se izognete uporabi lumakaftorja/ivakaftorja med nosečnostjo, če klinično stanje matere ne zahteva zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem.

Dojenje

Ni znano, ali se lumakaftor in/ali ivakaftor in presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje tako lumakaftorja kot ivakaftorja v mleko doječih podganjih samic. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom lumakaftor/ivakaftor, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih lumakaftorja in/ali ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Lumakaftor ni vplival na indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan. Ivakaftor je zmanjšal indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ivakaftor, ki je ena od učinkovin zdravila Orkambi, ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ivakaftor lahko povzroča omotico (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki imajo ob jemanju zdravila Orkambi omotico, je treba svetovati, naj ne vozijo ali uporabljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih študijah 3. faze so bili dispneja (14,0 % proti 7,8 % pri placebo), driska (11,0 % proti 8,4 % pri placebo) in navzea (10,2 % proti 7,6 % pri placebo).

Resni neželeni učinki so vključevali dogodke, povezane z jetri, žolčnikom in žolčevodi, npr. zvišanje aminotransferaz, holestatski hepatitis in hepatično encefalopatijo.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ugotovljeni v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3 (preskušnji 1 in 2) pri bolnikih, starih 12 let ali več, in v 24-tedenski, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 7), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so navedeni v preglednici 4 po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri ivakaftorju samem, so tudi navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	vnetje nosu in žrela*
	pogosti	okužba zgornjih dihal, rinitis
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica*
	občasni	hepatična encefalopatija†
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	bolečina v ušesu*, neugodje v ušesu*, tinitus*, hiperemija bobniča*, vestibularna bolezen*
	občasni	kongestija ušesa*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kongestija nosu, dispneja, produktiven kašelj, zvečano izkašljevanje sputuma
	pogosti	nenormalno dihanje, bolečina v ustih in žrelu, kongestija obnosnih votlin*, rinoreja, eritem žrela*, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu*, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, navzea
	pogosti	vetrovi, bruhanje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje aminotransferaz
	občasni	holestatični hepatitis†
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	neredna menstruacija, dismenoreja, metroragija, zatrdlina v dojki*
	občasni	menoragija, amenoreja, polimenoreja, vnetje dojke*, ginekomastija*, bolezen bradavice*, bolečina v bradavici*, oligomenoreja
Preiskave	zelo pogosti	bakterije v sputumu*
	pogosti	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
	občasni	zvišan krvni tlak

*Neželeni učinki in njihova pogostnost, ki so jih ugotovili pri bolnikih v kliničnih študijah z monoterapijo z ivakaftorjem.

† 1 bolnik od 738

‡ 2 bolnika od 738

Varnostni podatki pri 1.029 bolnikih, starih 12 let ali starejših, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem največ dodatnih 96 tednov v dolgoročni nadaljevalni študiji varnosti in učinkovitosti (preskušanje 3), so bili podobni kot v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 x ULN 0,8 %, 2,0 % oziroma 5,2 %; in 0,5 %, 1,9 % oziroma 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor oziroma placebo. Incidenca neželenih učinkov, povezanih s aminotransferazami, je bila 5,1 % oziroma 4,6 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, oziroma pri tistih, ki so prejeli placebo. Sedem bolnikov, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je imelo z jetri povezane resne neželene učinke z zvišanimi aminotransferazami, vključno s tremi, ki so imeli sočasno zvišanje celotnega bilirubina. Po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja so se testi funkcije jeter pri vseh bolnikih vrnil na izhodiščne vrednosti ali bistveno izboljšali (glejte poglavje 4.4).

Med 7 bolniki z obstoječo cirozo in/ali portalno hipertenzijo, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor v študijah 3. faze, kontroliranih s placebom, so pri enem bolniku opazili slabšanje funkcije jeter z zvišanimi ALT, AST, bilirubinom in hepatično encefalopatijo. Do dogodka je prišlo v 5 dneh po začetku odmerjanja, po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja pa se je razrešil (glejte poglavje 4.4).

O primerih dekompenzacije funkcije jeter, vključno z odpovedjo jeter, ki je povzročila smrt, po prihodu zdravila na trg so poročali pri bolnikih s CF, ki se imeli že od prej cirozo s portalno hipertenzijo in so se zdravili z lumakaftorjem/ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4).

Respiratorni neželeni učinki

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, 26,3 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17,0 %. Incidenca teh neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem manjši FEV₁. Približno tri četrtine dogodkov se je začelo med prvim tednom zdravljenja in pri večini bolnikov so se dogodki razrešili brez prekinitve odmerjanja. Večina neželenih učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih, niso bili resni in niso povzročili prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3b (preskušanje 5) pri 46 bolnikih, starih 12 let ali več, z napredovalo boleznijo pljuč (ppFEV₁ < 40) [srednji ppFEV₁ 29,1 v izhodišču (razpon: 18,3 do 42,0)], je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 65,2 %. V podskupini 28 bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku (2 tableti vsakih 12 ur), je bila incidenca 71,4 %, pri

18 bolnikih, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v zmanjšanem odmerku (1 tableta vsakih 12 ur do 2 tedna, nato pa zvečanje na polni odmerek), pa je bila incidenca 55,6 %. Od bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku, je imel en bolnik resen respiratorni neželeni učinek, trem bolnikom so pozneje odmerke zmanjšali, trije bolniki pa so prekinili zdravljenje. Pri bolnikih, ki so jim uvedli polovični odmerek, ni bilo resnih respiratornih neželenih učinkov, zmanjšanj odmerkov ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Motnje menstrualnega ciklusa

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca dogodkov združenih motenj menstrualnega ciklusa (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredna menstruacija, metroragija, oligomenoreja in polimenoreja) 9,9 % pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in 1,7 % pri ženskah, ki so prejemale placebo. Ti menstrualni dogodki so se pojavljali pogosteje v podskupini bolnic, ki so jemale hormonske kontraceptive (25,0 %), kot pri bolnicah, ki jih niso jemale (3,5 %) (glejte poglavje 4.5). Večina teh učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih in niso bili resni. Pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, sta se približno dve tretjini teh reakcij razrešili, mediano trajanje pa je bilo 10 dni.

Zvišan krvni tlak

Med preskušanjema 1 in 2 so pri 0,9 % (7/738) bolnikov, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejemali placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih z zvišanim krvnim tlakom (npr. hipertenziji, zvišanem krvnem tlaku).

Pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem (srednji izhodiščni sistolični tlak 114 mm Hg in srednji izhodiščni diastolični tlak 69 mm Hg), je bil največji porast srednjega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča 3,1 mm Hg oziroma 1,8 mm Hg. Pri bolnikih, ki so prejemali placebo (srednji izhodiščni sistolični tlak 114 mm Hg in srednji izhodiščni diastolični tlak 69 mm Hg), je bil največji porast srednjega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča 0,9 mm Hg oziroma 0,9 mm Hg.

Delež bolnikov, ki so imeli ob vsaj dveh priložnostih vrednost sistoličnega krvnega tlaka > 140 mm Hg ali diastoličnega krvnega tlaka > 90 mm Hg, je bil 3,4 % oziroma 1,5 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, v primerjavi z 1,6 % oziroma 0,5 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostne podatke so ocenili pri 60 bolnikih, starih 2 do 5 let (preskušanje 8), 161 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanja 6 in 7), in pri 194 bolnikih, starih 12 do 17 let, s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* in ki so prejemali lumakaftor/ivakaftor v kliničnih študijah. Bolniki, stari 12 do 17 let, so bili vključeni v preskušanja 1 in 2.

Varnostni profil pri teh pediatričnih bolnikih se je na splošno ujemal z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 57 bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so se na splošno ujemali s 24-tedensko predhodno študijo pri bolnikih, starih od 2 do 5 let (preskušanje 8) in varnostnimi podatki pri bolnikih, starih 6 do 11 let.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 239 bolnikih, starih 6 let ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (preskušanje 9), so se na splošno ujemali s 24-tedenskimi predhodnimi študijami pri bolnikih, starih od 6 do 11 let (preskušanje 6 in preskušanje 7).

Opis izbranih neželenih učinkov pri bolnikih, starih 6 do 11 let

Neželeni učinki, povezani z jetri in žolčevodom

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 58 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 6), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 % oziroma 19,3 %. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Odmerjanje lumakaftorja/ivakaftorja so vzdrževali ali po prekinitvi spet uspešno začeli pri vseh bolnikih z zvišanjem aminotransferaz, razen pri 1 bolniku, ki je trajno prenehal z zdravljenjem.

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 pri 204 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 7), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 1,0 %, 4,9 % oziroma 12,6 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 2,0 %, 3,0 % oziroma 7,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Dva bolnika v skupini, ki je prejela lumakaftor/ivakaftor, in dva bolnika v skupini s placebom sta trajno prenehala z zdravljenjem zaradi zvišanja aminotransferaz.

Respiratorni neželeni učinki

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 (preskušanje 6) pri 58 bolnikih, starih 6 do 11 let (povprečni izhodiščni ppFEV_1 je bil 91,4), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 6,9 % (4/58).

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 (preskušanje 7) pri bolnikih, starih 6 do 11 let (povprečni izhodiščni ppFEV_1 je bil 89,8), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 18,4 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 12,9 % pri bolnikih s placebom. Med serijskim spirometričnim testiranjem po prejemu odmerka so med uvajanjem zdravljenja ugotovili zmanjšanje ppFEV_1 . Absolutna sprememba pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, od časa pred odmerkom do 4 do 6 ur po odmerku je bila -7,7 l. dne in -1,3 l. 15. dne. Zmanjšanje po odmerku je do 16. tedna izginilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot za prevelik odmerek lumakaftorja/ivakaftorja ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerka sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Neželeni učinki, ki so se pojavljali z zvečano incidenco ≥ 5 % v obdobju po supratrapevtskem odmerku v primerjavi z obdobjem po terapevtskem odmerku, so bili glavobol, generaliziran izpuščaj in zvišane aminotransferaze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal; oznaka ATC: R07AX30.

Mehanizem delovanja

Beljakovina CFTR je kloridni kanalček, ki je prisoten na površini epiteljskih celic v številnih organih. Mutacija *F508del* vpliva na beljakovino CFTR na številne načine, predvsem tako, da povzroča napako v celičnem procesiranju in transportu, kar zmanjšuje količino CFTR na celični površini. Majhna količina *F508del*-CFTR, ki doseže površino celice, ima majhno verjetnost odprtih kanalčkov

(okvarjeno spreminjanje prehodnosti kanalčkov celične membrane). Lumakaftor je popravljalec CFTR, ki deluje neposredno na F508del-CFTR in izboljša njegovo celično procesiranje in transport, s čimer zveča količino funkcionalnega CFTR na površini celice. Ivakaftor je ojačevalec CFTR, ki olajša zvečan transport kloridov, tako da zveča verjetnost odprtih kanalčkov ("gating") beljakovine CFTR na površini celice. Kombinirani učinek lumakaftorja in ivakaftorja je zvečana količina in funkcionalnost F508del-CFTR na celični površini, kar povzroči zvečan transport kloridnih ionov. Natančni mehanizmi, s katerimi lumakaftor izboljša celično procesiranje in transport F508del-CFTR in ivakaftor ojačuje F508del-CFTR, niso znani.

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

Spremembe kloridov v znoju v odziv na lumakaftor sam ali v kombinaciji z ivakaftorjem so ovrednotili v dvojno slepem kliničnem preskušanju 2. faze, kontroliranem s placebom, pri bolnikih s CF, starih 18 let ali več. V tem preskušanju je 10 bolnikov (homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*) dokončalo odmerjanje samo z lumakaftorjem 400 mg na 12 ur 28 dni, ki mu je sledil dodatek ivakaftorja 250 mg na 12 ur dodatnih 28 dni, 25 bolnikov (homozigotnih ali heterozigotnih za *F508del*) pa je dokončalo odmerjanje s placebom. Razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg na 12 ur samim in placebom, ocenjena kot povprečna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 28. dne, je bila statistično signifikantna pri -8,2 mmol/l (95 % IZ: -14, -2). Razlika zaradi zdravljenja med kombinacijo lumakaftorja 400 mg in ivakaftorja 250 mg na 12 ur in placebom, ocenjena kot povprečna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 56. dne, je bila statistično signifikantna pri -11 mmol/l (95 % IZ: -18, -4).

V preskušanju 7 (glejte Klinična učinkovitost in varnost) pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 6 do 11 let, je bila razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za absolutno spremembo v 24. tednu v primerjavi s placebom -24,9 mmol/l (nominalna $P < 0,0001$). Razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za povprečno absolutno spremembo v 15. dnevu in v 4. tednu v primerjavi s placebom je bila -20,8 mmol/l (95 % IZ: -23,4; -18,2; nominalna $P < 0,0001$).

Spremembe FEV₁

V dvojno slepem, s placebom kontroliranem preskušanju faze 2 pri bolnikih s CF, starih 18 let ali več, so ovrednotili tudi spremembe ppFEV₁ v odzivu na lumakaftor sam ali v kombinaciji z ivakaftorjem. Razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg na 12 ur samim in placebom, ocenjena kot povprečna absolutna sprememba ppFEV₁, je bila -4,6 odstotne točke (95 % IZ: -9,6, 0,4) od izhodišča do 28. dne, 4,2 odstotne točke (95 % IZ: -1,3, 9,7) od izhodišča do 56. dne in 7,7 odstotne točke (95 % IZ: 2,6, 12,8; statistično signifikantno) od 28. dne do 56. dne (po dodatku ivakaftorja monoterapiji z lumakaftorjem).

Zmanjšanje srčne frekvenca

Med 24-tedenskimi študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom, so 1. in 15. dne okrog 4 do 6 ur po odmerjanju ugotovili največje zmanjšanje srednje srčne frekvenca za 6 utripov na minuto (*beats per minute, bpm*) od izhodišča. Po 15. dnevu v teh študijah v času po odmerjanju srčne frekvenca niso spremljali. Od 4. tedna naprej je bila sprememba srednje srčne frekvenca pred odmerjanjem pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, od 1 do 2 bpm pod izhodiščem. Odstotni delež bolnikov z vrednostmi srčne frekvenca < 50 bpm med zdravljenjem je bil 11 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, v primerjavi s 4,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Kardialna elektrofiziologija

V natančni klinični študiji intervala QT, v kateri so ocenjevali lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h in lumakaftor 1.000 mg enkrat na dan/ivakaftor 450 mg/12 h, niso ugotovili pomembnih sprememb intervala QTc ali krvnega tlaka.

Klinična učinkovitost in varnost

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s CF, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih 1.108 klinično stabilnih bolnikov s CF, v katerih je bilo 737 bolnikov randomiziranih na lumakaftor/ivakaftor, ki so ga nato prejeli. Bolniki v obeh preskušanjih so bili randomizirani v razmerju 1:1:1 na prejetje lumakaftorja 600 mg enkrat na dan/ivakaftorja 250 mg na 12 ur, lumakaftorja 400 mg na 12 ur/ivakaftorja 250 mg na 12 ur, ali placeba. Bolniki so jemali zdravilo v kliničnem preskušanju z mastno hrano 24 tednov poleg svojih predpisanih terapij CF (npr. bronhodilatatorji, antibiotiki za inhalacijo, dornaza alfa in hipertonična raztopina natrijevega klorida). Bolniki iz teh preskušanj so lahko prešli v slepo podaljšano študijo.

V preskušanju 1 so ovrednotili 549 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,1 leta) z napovedanim FEV₁ v odstotkih (ppFEV₁) ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,7 v izhodišču [razpon: 31,1 do 94,0]). V preskušanju 2 so ovrednotili 559 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,0 let) s ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,5 v izhodišču [razpon: 31,3 do 99,8]). Bolnike z anamnezo kolonizacije z mikroorganizmi, kot so *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, ali ki so imeli 3 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT \geq 3-krat ULN ali celotni bilirubin \geq 2-krat ULN), so izključili.

Primarni učinkovitostni cilj v obeh študijah je bila absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu. Druge učinkovitostne spremenljivke so vključevale relativno spremembo ppFEV₁ od izhodišča, absolutno spremembo ITM od izhodišča, absolutno spremembo CFQ-R respiracijske domene od izhodišča, delež bolnikov, ki so dosegli \geq 5 % relativno spremembo ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu, in število pljučnih poslabšanj (vključno s tistimi, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija ali i.v. antibiotična terapija) do 24. tedna.

V obeh preskušanjih je zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem povzročilo statistično signifikantno izboljšanje ppFEV₁ (preglednica 5). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ je nastopilo hitro (15. dne) in se vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Petnajstega dne je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča 2,51 odstotne točke v združenih preskušanjih 1 in 2 ($P < 0,0001$). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izraženost bolezni, spol in zemljepisno območje. V preskušanju 3. faze lumakaftorja/ivakaftorja je bilo vključenih 81 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču. Razlika zaradi zdravljenja v tej podskupini je bila primerljiva s tisto, ki so jo ugotovili pri bolnikih s ppFEV₁ ≥ 40 . V 24. tednu je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča v združenih preskušanjih 1 in 2 3,39 odstotne točke ($P = 0,0382$) za bolnike s ppFEV₁ < 40 in 2,47 odstotne točke ($P < 0,0001$) za bolnike s ppFEV₁ ≥ 40 .

Preglednica 5: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v preskušanju 1 in preskušanju 2*

		Preskušanje 1		Preskušanje 2		Združeno (preskušanje 1 in preskušanje 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg na 12 ur/ IVA 250 mg na 12 ur (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 369)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ v 24. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	-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)
Relativna sprememba	razlika zaradi zdravljenja	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)

		Preskušanje 1		Preskušanje 2		Združeno (preskušanje 1 in preskušanje 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg na 12 ur/ IVA 250 mg na 12 ur (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 369)
ppFEV ₁ v 24. tednu (%)	sprememba znotraj skupine	-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)
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m ²)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	sprememba znotraj skupine	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)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R respiracijske domene v 24. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	sprememba znotraj skupine	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)
Delež bolnikov z ≥ 5 % relativno spremembo ppFEV ₁ v 24. tednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	razmerje obetov	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Število pljučnih poslabšanj do vključno 24. tedna	# dogodkov (pogostnost na 48 tednov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	razmerje pogostnosti	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*V vsaki študiji so izvedli hierarhični postopek testiranja znotraj vsake skupine aktivnega zdravljenja za primarna in sekundarna končna stanja proti placebo; na vsaki stopnji je bila potrebna za statistično signifikantnost $P \leq 0,0250$ in vsi predhodni testi so morali tudi dosegati to raven signifikantnosti.

[†]Pomeni statistično signifikantnost, potrjeno s hierarhičnim postopkom testiranja.

V 24. tednu je bil delež bolnikov, pri katerih se ni pojavilo pljučno poslabšanje, značilno večji pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V združeni analizi je bilo razmerje pogostnosti poslabšanj do 24. tedna pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg na 12 ur; n = 369) 0,61 ($P < 0,0001$), kar predstavlja zmanjšanje za 39 % glede na placebo. Pogostnost dogodkov na leto, preračunana na 48 tednov, je bila 0,70 v skupini z lumakaftorjem/ivakaftorjem in 1,14 v skupini s placebo. Zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem je značilno zmanjšalo tveganje poslabšanj, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, v primerjavi s placebo za 61 % (razmerje pogostnosti = 0,39, $P < 0,0001$; pogostnost dogodkov na 48 tednov 0,17 za lumakaftor/ivakaftor in 0,45 za placebo) in zmanjšalo poslabšanja, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje z intravenskimi antibiotiki, za 56 % (razmerje pogostnosti = 0,44, $P < 0,0001$; pogostnost dogodkov na 48 tednov 0,25 za lumakaftor/ivakaftor in 0,58 za placebo). Ti rezultati v okviru hierarhije testiranja za posamezne študije niso veljali za statistično signifikantne.

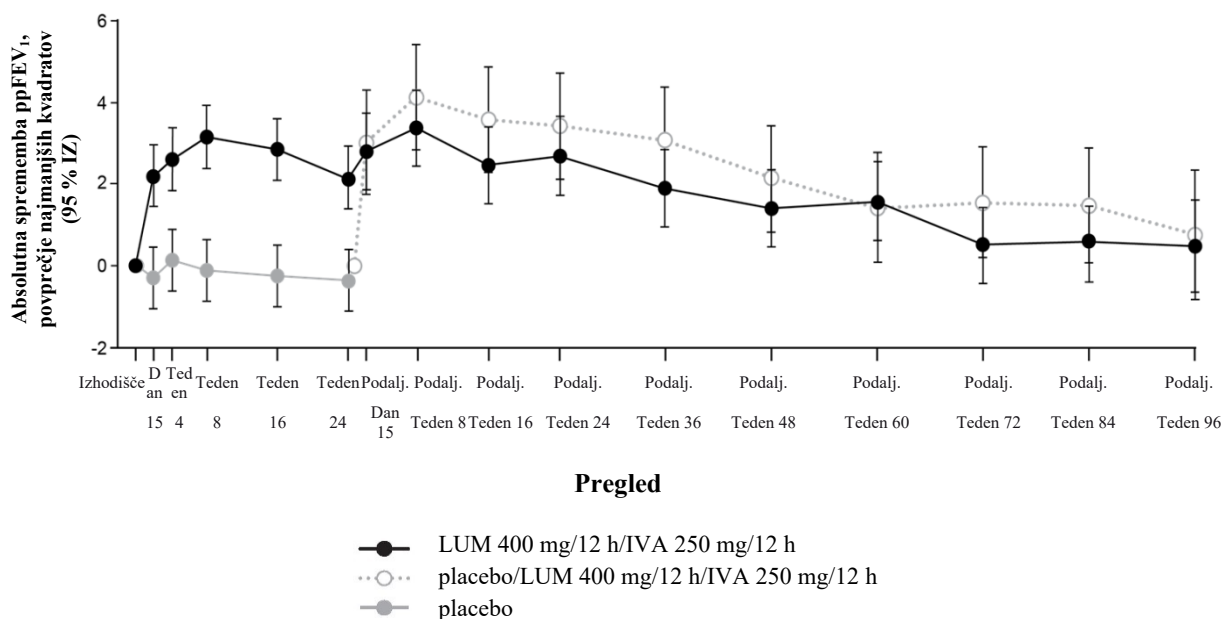
Dolgoročna nadaljevalna študija varnosti in učinkovitosti

Študija 3 je bila multicentrična nadaljevalna podaljšana študija 3. faze s paralelnimi skupinami pri bolnikih s CF, ki je vključila bolnike, stare 12 let ali starejše, iz preskušanja 1 in preskušanja 2. To podaljšano preskušanje je bilo zasnovano za oceno varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 1.108 bolnikov, ki so v preskušanju 1 ali preskušanju 2 prejeli kakršno koli zdravljenje, so 1.029 (93 %) določili odmerek in jih aktivno zdravili (lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h ali lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h) v preskušanju 3 do največ dodatnih 96 tednov (tj. skupaj največ 120 tednov). Primarna analiza učinkovitosti v tej podaljšani študiji je vključevala podatke do 72. tedna preskušanja 3 z analizo občutljivosti, ki je vključevala podatke do 96. tedna preskušanja 3.

Bolniki, zdravljeni z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 1 ali preskušanju 2, so pokazali učinek, ki je glede na izhodišče trajal še dodatnih 96 tednov do konca preskušanja 3. Pri bolnikih, ki so prešli s placeba na aktivno zdravljenje, so ugotovili spremembe, podobne tistim, ki so jih ugotovili pri

bolnikov, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 1 ali preskušanju 2 (glejte preglednico 5). Rezultati iz preskušanja 3 so predstavljeni na sliki 1 in v preglednici 6.

Slika 1. Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV₁ pri vsakem pregledu†



† Iz preskušanj 1, 2 in 3.

Preglednica 6: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 3*

Izhodiščni in končni	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
	povprečje (SD)	povprečje najmanjši h kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	povprečje najmanjši h kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
Izhodiščni ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (odstotne točke)						
72. teden podaljšanja		(n = 134)			(n = 273)	
		1,5	0,0254		0,5	0,2806
		(0,2; 2,9)			(-0,4; 1,5)	
96. teden podaljšanja		(n = 75)			(n = 147)	
		0,8	0,3495		0,5	0,4231
		(-0,8; 2,3)			(-0,7; 1,6)	
Relativna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (%)						
72. teden podaljšanja		(n = 134)			(n = 273)	
		2,6	0,0332		1,4	0,1074
		(0,2; 5,0)			(-0,3; 3,2)	
96. teden podaljšanja		(n = 75)			(n = 147)	
		1,1	0,4415		1,2	0,2372
		(-1,7; 3,9)			(-0,8; 3,3)	

Izhodiščni in končni	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
	povprečje najmanjši h			povprečje najmanjši h		
	povprečje (SD)	kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
Izhodiščni ITM (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ITM (kg/m²)						
72. teden podaljšanja		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolutna sprememba izhodiščnega rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)						
72. teden podaljšanja		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) ** † ***						
Število dogodkov na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Število dogodkov, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Število dogodkov, zaradi katerih so bili potrebni intravenski antibiotiki, na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Vsega skupaj 82 % (421 od 516 primernih bolnikov) je dokončalo 72 tednov te študije; 42 % je dokončalo 96 tednov.

Večina bolnikov je izstopila iz študije zaradi drugih razlogov, ne zaradi varnosti.

** Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 1 in 2 (skupina, ki je prejela najprej placebo, nato lumakaftor/ivakaftor), je trajala skupna izpostavljenost do 96 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

*** Pogostnost dogodkov na bolnika-letu je bila preračunana na leto na 48 tednov.

† Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 1 in 2 (skupina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, ki je nadaljevala z lumakaftorjem/ivakaftorjem), je trajala skupna izpostavljenost do 120 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

‡ Izhodišče za skupino, ki je prejela placebo in nato prešla na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 3. Izhodišče za skupino, ki je prejela lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 1 in 2.

Preskušanje pri bolnikih s CF, ki so heterozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 4 je bilo multicentrično, dvojno slepo, randomizirano preskušanje 2. faze, kontrolirano s placebom, pri 125 bolnikih s CF, starih 18 let ali več, ki so imeli ppFEV₁ 40 – 90 vključno in mutacijo

F508del na enem alelu plus drugi alel z mutacijo, za katero je bilo napovedano, da bo preprečila nastajanje CFTR ali povzročila nastajanje CFTR, ki se *in vitro* ne odziva na ivakaftor.

Bolniki so poleg svojih predpisanih terapij CF prejeli bodisi lumakaftor/ivakaftor ($n = 62$) ali placebo ($n = 63$). Primarno končno stanje je bilo izboljšanje funkcije pljuč, ugotovljeno s povprečno absolutno spremembo $ppFEV_1$ od izhodišča 56. dne. Zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem ni povzročilo niti signifikantnega izboljšanja $ppFEV_1$ glede na placebo pri bolnikih s CF, heterozigotnih za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (razlika zaradi zdravljenja 0,60 [$P = 0,5978$]) niti pomembnih izboljšanj ITM ali telesne mase (glejte poglavje 4.4).

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 6 do 11 let, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 7 je bila 24-tedenska, s placebom kontrolirana klinična študija faze 3 pri 204 bolnikih s CF, starih 6 do 11 let (povprečna starost 8,8 leta). V preskušanju 7 so ocenjevali osebe z indeksom pljučnega očistka ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ pri začetnem presejalnem pregledu (povprečni $LCI_{2,5}$ 10,28 v izhodišču [razpon: 6,55 do 16,38]) in $ppFEV_1 \geq 70$ ob presejanju (povprečni $ppFEV_1$ 89,8 ob presejanju [razpon: 48,6 do 119,6]). Bolniki so prejeli poleg svojih predpisanih terapij CF bodisi lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur ($n = 103$) ali placebo ($n = 101$). Bolniki, ki so imeli 2 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 -kratnika ULN), ali ALT ali AST > 5 -kratnika ULN, ali celotni bilirubin > 2 -kratnika ULN, so bili izključeni.

Primarni učinkovitostni cilj študije je bila absolutna sprememba $LCI_{2,5}$ od izhodišča do 24. tedna. Ključni sekundarni cilji študije so vključevali povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do 15. dne in v 4. tednu in v 24. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), absolutno spremembo ITM od izhodišča do 24. tedna in absolutno spremembo respiratorne domene CFQ-R od izhodišča do 24. tedna. Te rezultate kaže preglednica 7 v nadaljevanju:

Preglednica 7: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih ciljev v preskušanju 7

		Placebo ($n = 101$)	LUM 200 mg/IVA 250 mg vsakih 12 ur ($n = 103$)
Primarni cilj preskušanja			
Absolutna sprememba indeksa pljučnega očistka ($LCI_{2,5}$) od izhodišča do konca 24. tedna	razlika zaradi zdravljenja	–	-1,09 ($P < 0,0001$)
	sprememba znotraj skupine	0,08 ($P = 0,5390$)	-1,01 ($P < 0,0001$)
Ključna sekundarna cilja preskušanja*			
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m^2)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,11 ($P = 0,2522$)
	sprememba znotraj skupine	0,27 ($P = 0,0002$)	0,38 ($P < 0,0001$)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,5 ($P = 0,0628$)
	sprememba znotraj skupine	3,0 ($P = 0,0035$)	5,5 ($P < 0,0001$)

* Preskušanje je vključevalo ključne sekundarne in druge sekundarne cilje.

Napovedani FEV_1 v odstotkih je bil tudi ocenjen kot klinično pomemben drug sekundarni cilj. Pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je bila razlika zaradi zdravljenja v absolutni spremembi $ppFEV_1$ od izhodišča do konca 24. tedna 2,4 ($P = 0,0182$).

Bolnike s CF, stare 6 let ali več, iz preskušanja 6 in preskušanja 7, so vključili v multicentrično nadaljevalno podaljšano študijo 3. faze (preskušanje 9). To podaljšano preskušanje so oblikovali za

ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 262 bolnikov, ki so v preskušanju 6 ali preskušanju 7 prejeli katerokoli zdravilo, je 239 bolnikov (91 %) prejelo aktivno zdravljenje (bolniki, stari od 6 do < 12 let, so prejeli lumakaftor 200 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h; bolniki, stari ≥ 12 let, so prejeli lumakaftor 400 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h) v podaljšani študiji do dodatnih 96 tednov (tj. do skupno 120 tednov) (glejte poglavje 4.8). Sekundarne rezultate učinkovitosti in pogostnost dogodkov pljučnega poslabšanja kaže preglednica 8.

Preglednica 8: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 9

	Placebo, nato prehod na lumakaftor / ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)
Izhodišni in končni	povprečje (SD) n = 101	povprečje (SD) n = 128
Izhodišni LCI_{2.5}†**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Absolutna sprememba LCI_{2.5} od izhodišča		
96. teden podaljšanja	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Izhodišni ITM (kg/m²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Absolutna sprememba ITM od izhodišča (kg/m²)		
96. teden podaljšanja	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Izhodišni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Absolutna sprememba izhodišnega rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)		
96. teden podaljšanja	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) (preskušanje 7 FAS in ROS)†		
Število dogodkov na bolnika-leto (95 % IZ)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Bolniki so prejeli placebo v preskušanju 7 (n = 96) in prešli na aktivno zdravljenje z LUM/IVA v podaljšani študiji (P-L/I). Bolniki so bili zdravljeni z LUM/IVA bodisi v predhodni študiji [preskušanje 6 (n = 49) ali preskušanje 7 (n = 94)] in nadaljevali z aktivnim zdravljenjem z LUM/IVA v podaljšanju (L/I-L/I).

‡Izhodišče za obe skupini (P-L/I in L/I-L/I) je bilo izhodišče preskušanja 6 in preskušanja 7 (predhodna študija) in ustrežni n se nanaša na skupino bolnikov za analizo v predhodni študiji.

**V podštudiji LCI je bilo vključenih 117 bolnikov v skupini L/I-L/I in 96 bolnikov v skupini P-L/I.

†FAS = celotna skupina bolnikov za analizo (full analysis set) (n = 103) vključuje bolnike, ki so prejeli L/I v preskušanju 7 in v preskušanju 9, ocenjene za L/I v kumulativnem obdobju študije; ROS = nadaljevalna skupina bolnikov (rollover set) (n = 96) vključuje bolnike, ki so prejeli placebo v preskušanju 7 in L/I v preskušanju 9, ocenjene v tekočem obdobju študije za preskušanje 9.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Orkambi za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost (AUC) lumakaftorju je približno dvakrat večja pri zdravih odraslih prostovoljcih kot pri bolnikih s CF. Izpostavljenost ivakaftorju je pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF podobna. Po odmerjanju dvakrat na dan so bile plazemske koncentracije lumakaftorja in ivakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih osebah na splošno dosežene po približno 7 dneh zdravljenja, razmerje kopičenja za lumakaftor je bilo približno 1,9. Izpostavljenost ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja je zaradi lumakaftorjevega učinka indukcije CYP3A manjša kot tista 1. dne (glejte poglavje 4.5).

Po peroralnem dajanju lumakaftorja 400 mg na 12 ur/ivakaftorja 250 mg na 12 ur po obroku hrane sta bili povprečji (\pm SD) AUC_{0-12h} oziroma C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 198 (64,8) $\mu g \cdot h/ml$ oziroma 25,0 (7,96) $\mu g/ml$ za lumakaftor in 3,66 (2,25) $\mu g \cdot h/ml$ oziroma 0,602 (0,304) $\mu g/ml$ za ivakaftor. Po peroralnem dajanju ivakaftorja samega v odmerku 150 mg na 12 ur po obroku hrane sta bili povprečji (\pm SD) AUC_{0-12h} oziroma C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 9,08 (3,20) $\mu g \cdot h/ml$ oziroma 1,12 (0,319) $\mu g/ml$.

Absorpcija

Po dajanju večkratnih peroralnih odmerkov lumakaftorja se je izpostavljenost lumakaftorju na splošno zvečevala sorazmerno odmerku v razponu od 50 mg do 1000 mg na 24 ur. Izpostavljenost lumakaftorju se je v primerjavi s stanjem na tešče zvečala približno za dvakrat, ko so ga dajali z mastno hrano. Mediana (razpon) t_{max} lumakaftorja po obroku hrane je približno 4,0 ure (2,0; 9,0).

Po dajanju večkratnih peroralnih odmerkov ivakaftorja skupaj z lumakaftorjem se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečevala z odmerkom od 150 mg na 12 ur do 250 mg na 12 ur. Izpostavljenost ivakaftorju, ko so ga dajali skupaj z lumakaftorjem, se je zvečala za približno trikrat, če so ju dajali z mastno hrano zdravim prostovoljcem. Zato je treba dajati lumakaftor/ivakaftor z mastno hrano. Mediana (razpon) t_{max} ivakaftorja po obroku hrane je približno 4,0 ure (2,0; 6,0).

Porazdelitev

Lumakaftor je v približno 99 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Po peroralnem dajanju 400 mg na 12 ur bolnikom s CF po obroku hrane sta bila tipična navidezna volumna porazdelitve v centralnem oziroma perifernem razdelku [koeficient variacije kot odstotni delež (CV)] ocenjena na 23,5 l (48,7 %) oziroma 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor je v približno 99 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Po peroralnem dajanju ivakaftorja v odmerku 250 mg na 12 ur skupaj z lumakaftorjem sta bila tipična navidezna volumna porazdelitve v centralnem oziroma perifernem razdelku (CV) ocenjena na 95,0 l (53,9 %) oziroma 201 l (26,6 %).

Študije *in vitro* kažejo, da je lumakaftor substrat beljakovine odpornosti proti raku dojke (BCRP).

Biotransformacija

Lumakaftor se pri ljudeh ne presnavlja izdatno, večinoma se nespremenjen izloči v blatu. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se lumakaftor v glavnem presnavlja z oksidacijo in glukuronidacijo.

Ivakaftor se pri ljudeh izdatno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavlja predvsem CYP3A. Oba poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1 in M6. M1 ima približno

eno šestino učinkovitosti ivakaftorja in velja za farmakološko aktivnega. M6 ima manj kot eno petdesetinko učinkovitosti ivakaftorja in ne velja za farmakološko aktivnega.

Izločanje

Po peroralnem dajanju lumakaftorja se lumakaftor večinoma (51 %) izloči nespremenjen v blatu. Količina lumakaftorja, ki se je izločila v urinu kot nespremenjeno zdravilo, je bila zanemarljiva. Navidezni končni razpolovni čas je približno 26 ur. Tipični navidezni očistek, CL/F (CV), lumakaftorja so pri bolnikih s CF ocenili na 2,38 l/h (29,4 %).

Po peroralnem dajanju ivakaftorja samega se večina ivakaftorja (87,8 %) po presnovnem preoblikovanju izloči v blatu. V urinu se je v obliki nespremenjenega zdravila izločila zanemarljiva količina ivakaftorja. Pri zdravih osebah je bil razpolovni čas ivakaftorja, če so ga dajali z lumakaftorjem, približno 9 ur. Tipični CL/F (CV) ivakaftorja, kadar so ga dajali bolnikom s CF skupaj z lumakaftorjem, so ocenjevali na 25,1 l/h (40,5 %).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Po večkratnih odmerkih lumakaftorja/ivakaftorja, ki so jih prejemale 10 dni, so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) večje izpostavljenosti (AUC_{0-12h} za približno 50 % in C_{max} za približno 30 %) kot zdrave osebe z enakimi demografskimi podatki. Vpliva blage okvare jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici, rezultat 5 do 6) na farmakokinetiko lumakaftorja, dajanega v kombinaciji z ivakaftorjem, niso raziskovali, vendar se pričakuje, da je zvečanje izpostavljenosti manj kot 50 %.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) študij niso izvedli, vendar se pričakuje, da je izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic farmakokinetičnih študij z lumakaftorjem/ivakaftorjem niso izvedli. V farmakokinetični študiji na ljudeh samo z lumakaftorjem so ugotovili minimalno odstranjevanje lumakaftorja in njegovih presnovkov v urinu (samo 8,6 % celotne radioaktivnosti so prestregli v urinu, od tega je bilo 0,18 % v obliki nespremenjene izhodne snovi). V farmakokinetični študiji na ljudeh samo z ivakaftorjem so ugotovili minimalno odstranjevanje lumakaftorja in njegovih presnovkov v urinu (samo 6,6 % celotne radioaktivnosti so prestregli v urinu). Populacijska farmakokinetična analiza očistka proti očistku kreatinina pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ni pokazala trenda (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Varnosti in učinkovitosti lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ocenjevali.

Spol

Vpliv spola na farmakokinetiko lumakaftorja so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov iz kliničnih študij lumakaftorja, dajanega v kombinaciji z ivakaftorjem. Rezultati kažejo, da ni klinično pomembne razlike v farmakokinetičnih parametrih za lumakaftor ali ivakaftor med moškimi in ženskami. Prilagoditve odmerkov na podlagi spola niso potrebne.

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti na podlagi populacijskih farmakokinetičnih (FK) analiz so bile pri pediatrični populaciji podobne kot pri odraslih, kot kaže preglednica 9:

Preglednica 9: Povprečna (SD) izpostavljenost lumakaftorju in ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	Povprečna (SD) AUC _{ss} lumakaftorja (µg/ml*h)	Povprečna (SD) AUC _{ss} ivakaftorja (µg/ml*h)
Bolniki, stari 6 do 11 let	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolniki, stari 12 do manj kot 18 let	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lumakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifičnih študij za ocenjevanje fototoksičnega potenciala niso izvedli; vendar ocena razpoložljivih predkliničnih in kliničnih podatkov ne kaže nagnjenosti k fototoksičnosti.

Ivakaftor

Učinke v študijah ponavljajočih se odmerkov so ugotovili samo pri izpostavljenostih, za katere menimo, da dovolj presegajo (> 25-, > 45- in > 35-krat za miši, podgane oziroma pse) največjo izpostavljenost ivakaftorju pri človeku, kadar ga uporabljamo v obliki zdravila Orkambi, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

Varnostna farmakologija

Ivakaftor je povzročil od koncentracije odvisen zaviralni učinek na terminalne tokove hERG (gen 'human ether-à-go-go related gene') z IC₁₅ 5,5 µM, kar je primerljivo s C_{max} (1,5 µM) ivakaftorja pri terapevtskem odmerku za lumakaftor/ivakaftor. Vendar niso opazili nikakršnega podaljšanja intervala QT, ki bi ga povzročil ivakaftor, v telemetrični študiji na psih pri enkratnih odmerkih do 60 mg/kg, ali v meritvah EKG v študijah ponavljajočih se odmerkov, ki so trajale do 1 leto dolgo, ob velikosti odmerkov 60 mg/kg/dan pri psih (C_{max} po 365 dneh = 36,2 do 47,6 µM). Ivakaftor je povzročil z odmerkom povezan, a prehodni porast parametrov krvnega tlaka psov pri enkratnih peroralnih odmerkih do 60 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost in plodnost

Ivakaftor ni bil teratogen, kadar so ga peroralno dajali brejim samicam podgan in kuncev med stadijem organogeneze fetalnega razvoja v odmerkih, ki so približno 7-krat (izpostavljenost ivakaftorju in presnovkom) oziroma 46-krat presegli izpostavljenost ivakaftorju pri ljudeh ob terapevtskem odmerku lumakaftorja/ivakaftorja. Pri podganah je ivakaftor v odmerkih, toksičnih za mater, povzročil zmanjšanje telesne mase plodov; zvečanje pogostnosti variacij cervikalnih reber, hipoplastičnih reber in valovite deformacije reber; in nepravilnosti prsnice, vključno s fuzijami. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Ivakaftor je zmanjšal indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan v odmerku 200 mg/kg/dan (ki je povzročil izpostavljenosti, ki so približno 11-krat oziroma 7-krat presegle tiste, ki so bile dosežene z največjim priporočenim odmerkom ivakaftorja (učinkovina zdravila Orkambi) za človeka na podlagi seštetih AUC ivakaftorja in njegovih presnovkov, ekstrapoliranih iz izpostavljenosti 90. dne pri odmerku 150 mg/kg/dan v 6-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, in izpostavljenosti 17. dne brejosti v pilotski študiji embriofetalnega

razvoja pri tej živalski vrsti), ko so samice prejemale zdravilo pred in med zgodnjo brejostjo. Pri odmerkih ≤ 100 mg/kg/dan (ki so povzročili izpostavljenosti, ki so približno 8-krat oziroma 5-krat presegle tiste, ki so bile dosežene z največjim priporočenim odmerkom ivakaftorja (učinkovina zdravila Orkambi) za človeka na podlagi šestih AUC ivakaftorja in njegovih presnovkov, ekstrapoliranih iz izpostavljenosti 90. dne pri odmerku 100 mg/kg/dan v 6-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, in izpostavljenosti 17. dne brejosti v študiji embriofetalnega razvoja pri tej živalski vrsti) niso ugotovili učinkov na indekse plodnosti samcev ali samic ali indekse reproduktivne uspešnosti. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prenos ivakaftorja skozi posteljico.

Peri- in postnatalni razvoj

Ivakaftor ni povzročil razvojnih okvar pri potomstvu brejih podgan, ki so peroralno prejemale ves čas brejosti, kotitve in odstavljanja od prsi odmerke po 100 mg/kg/dan (ki je povzročil izpostavljenosti, ki so bile približno štirikratnik tistih, ki so bile dosežene z največjim za človeka priporočenim odmerkom ivakaftorja, učinkovina zdravila Orkambi, na podlagi šestih AUC ivakaftorja in njegovih presnovkov). Odmerki, večji od 100 mg/kg/dan, so povzročili indeksa preživetja in laktacije, ki sta bila 92 % oziroma 98 % kontrolnih vrednosti, pa tudi zmanjšanje telesne mase mladičkov.

Mlade živali

Katarakte so ugotovili pri mladih podganah, ki so prejemale 0,32-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, ko so ga dajali sočasno z lumakaftorjem v obliki zdravila Orkambi. Katarakt niso ugotovili pri plodovih podganjih samic, ki so zdravilo prejemale med stadijem organogeneze fetalnega razvoja, pri podganjih mladičih, ki so bili v določeni meri pred odstavitvijo od prsi izpostavljeni preko materinega mleka, ali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov ivakaftorja. Možni pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Lumakaftor in ivakaftor

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, ki so obsegale sočasno dajanje lumakaftorja in ivakaftorja, niso pokazale posebnega tveganja za človeka, kar se tiče možnih aditivnih in/ali sinergističnih toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza acetat sukcinat
povidon (K30)
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol (3350)
smukec
karmin (E120)
briljantno modro FCF (E133)
indigotin (E132)

Tiskarsko črnilo

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol
amoniak, koncentrirana raztopina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

3 leta

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot, sestavljen iz poliklorotrifluoroetilen (PCTFE)/polivinilklorida (PVC) z aluminijasto prekrivno folijo, podloženo s papirjem.

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje, ki vsebuje 112 (4 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet.

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Skupno pakiranje, ki vsebuje 112 (4 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015.

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 100 mg lumakaftorja (lumacaftorum) in 125 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 150 mg lumakaftorja (lumacaftorum) in 188 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

Bela do belkasta zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca zdravila Orkambi so indicirana za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* na genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR*) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Orkambi naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost mutacije *F508del* na obeh alelih gena *CFTR*.

Odmerjanje

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 2 leti ali več

Starost	Odmerek zdravila Orkambi	Celotni odmerek na dan
2 do 5 let, telesna masa manj kot 14 kg	ena vrečica lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg na 12 ur	lumakaftor 200 mg/ ivakaftor 250 mg
2 do 5 let, telesna masa 14 kg ali več	ena vrečica lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg na 12 ur	lumakaftor 300 mg/ ivakaftor 376 mg
6 let ali več	Glejte SPC za tablete zdravila Orkambi za več podrobnosti	

Bolniki lahko začnejo z zdravljenjem kateri koli dan v tednu.

To zdravilo je treba jemati z mastno hrano. Masten obrok ali prigrizek naj bolnik pojé tik pred odmerkom zdravila ali tik po njem (glejte poglavje 5.2).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 6 ur, naj bolnik vzame načrtovani odmerek z obrokom mastne hrane. Če je minilo več kot 6 ur, bolniku naročite, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil pozabljeni odmerek.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar uvajamo zaviralce CYP3A pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Orkambi, prilagoditev odmerka ni potrebna. Kadar pa uvajamo zdravljenje pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, moramo odmerek zmanjšati na eno vrečico (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 2 do 5 let, ki tehtajo manj kot 14 kg; lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg za bolnike, stare 2 do 5 let, ki tehtajo 14 kg ali več) vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, da upoštevamo induksijski učinek lumakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek.

Če zdravljenje prekinemo za več kot en teden in ga nato spet začnemo dajati, medtem ko bolnik jemlje močne zaviralce CYP3A, moramo odmerek zmanjšati na eno vrečico (lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg za bolnike, stare 2 do 5 let, ki tehtajo manj kot 14 kg; lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg za bolnike, stare 2 do 5 let, ki tehtajo 14 kg ali več) vsak drugi dan za prvi teden ponovnega začetka zdravljenja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudimi okvarami ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali končno ledvično odpovedjo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) priporočajo zmanjšanje odmerka.

Izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni, pričakovati je, da bo izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zato je treba po presoji tveganja in koristi zdravljenja zdravilo Orkambi pri bolnikih s hudimi okvarami jeter previdno uporabljati v zmanjšanem odmerku (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter glejte preglednico 2.

Preglednica 2: Priporočila za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter

Okvara jeter	Prilagoditev odmerka	Celotni dnevni odmerek
Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici)	brez prilagoditve odmerka	<u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in < 14 kg</u> 200 mg lumakaftorja + 250 mg ivakaftorja <u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in ≥ 14 kg</u> 300 mg lumakaftorja + 376 mg ivakaftorja
Zmerna okvara jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici)	1 vrečica vsako jutro in 1 vrečica zvečer vsak drugi dan	<u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in < 14 kg</u> 1. dan: 200 mg lumakaftorja + 250 mg ivakaftorja 2. dan: 100 mg lumakaftorja + 125 mg ivakaftorja <u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in ≥ 14 kg</u> 1. dan: 300 mg lumakaftorja + 376 mg ivakaftorja 2. dan: 150 mg lumakaftorja + 188 mg ivakaftorja
Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici)	1 vrečica na dan ali manj pogosto	<u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in < 14 kg</u> 100 mg lumakaftorja + 125 mg ivakaftorja <u>Za bolnike, stare 2 do 5 let in ≥ 14 kg</u> 150 mg lumakaftorja + 188 mg ivakaftorja

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Orkambi pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Vso vsebino vsake vrečice z zrnci zmešajte z eno čajno žličko (5 ml) za starost primerne mehke hrane ali tekočine. Otrok mora zaužiti vso mešanico. Nekateri primeri mehke hrane so sadna kaša, jogurti prijetnega okusa in mleko ali sadni sok. Hrana ali tekočina naj bo pri sobni ali nižji temperaturi. Dokazali so, da je mešanica stabilna eno uro po pripravi, zato jo je treba pojesti v tem času.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor ni učinkovit pri bolnikih s CF, ki imajo mutacijo *F508del* na enem alelu, na drugem alelu pa mutacijo, za katero je napovedano, da bo povzročila pomanjkanje izdelave CFTR, ali ki ni odzivna na ivakaftor *in vitro* (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s CF, ki imajo mutacijo spreminjanja prehodnosti (skupina III) na genu *CFTR*

Lumakافتorja/ivakافتorja niso proučevali pri bolnikih s CF, ki imajo mutacijo spreminjanja prehodnosti (skupina III) na genu *CFTR* na enem alelu in bodisi mutacijo *F508del* na drugem alelu, bodisi te mutacije na drugem alelu nimajo. Ker se izpostavljenost ivakافتorju zelo pomembno zmanjša, kadar ga dajemo v kombinaciji z lumakافتorjem, pri teh bolnikih lumakافتorja/ivakافتorja ne smemo uporabljati.

Respiratorni neželeni učinki

Respiratorni neželeni učinki (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) so bili pogostejši med uvajanjem zdravljenja z lumakافتorjem/ivakافتorjem. Resne respiratorne dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih z napovedanim forsiranim ekspiracijskim volumnom v 1. sekundi (FEV_1) v odstotkih ($ppFEV_1$) < 40 in lahko povzročijo prenehanje jemanja zdravila. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s $ppFEV_1 < 40$ je malo in med uvajanjem zdravljenja priporočajo dodatno spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.8). Prehodno zmanjšanje FEV_1 so pri nekaterih bolnikih ugotovili tudi po uvedbi lumakافتorja/ivakافتorja. Izkušenj z uvajanjem zdravljenja z lumakافتorjem/ivakافتorjem pri bolnikih s pljučnim poslabšanjem ni in uvajanje zdravljenja pri bolnikih s pljučnim poslabšanjem ni priporočljivo.

Vpliv na krvni tlak

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z lumakافتorjem/ivakافتorjem, so opazili zvišan krvni tlak. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem občasno spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z napredovalo boleznijo jeter

Pri bolnikih s CF so lahko prisotne nenormalnosti funkcije jeter, vključno z napredovalo boleznijo jeter. Poročali so o poslabšanju funkcije jeter pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter. Pri bolnikih s CF, ki so imeli že od prej cirozo s portalno hipertenzijo in so prejeli lumakافتor/ivakافتor, so poročali o dekompenzaciji funkcije jeter, vključno z odpovedjo jeter, ki je povzročila smrt. Lumakافتor/ivakافتor moramo pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter previdno uporabljati in to samo, kadar pričakujemo, da bodo koristili odtehtale tveganja. Če uporabljamo lumakافتor/ivakافتor pri teh bolnikih, jih moramo po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati, odmerek pa moramo zmanjšati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Pri bolnikih s CF, ki so prejeli lumakافتor/ivakافتor, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. V nekaterih primerih so bila ta zvišanja povezana s sočasnim zvišanjem celotnega serumskega bilirubina. Pri pediatričnih bolnikih so pogosteje opazili zvišanje aminotransferaz kot pri odraslih bolnikih. Med pediatričnimi kohortami različnih starosti so zvišanja aminotransferaz pogosteje ugotavljali pri bolnikih, starih 2 do 5 let, kot pri bolnikih, starih 6 do 11 let (glejte poglavje 4.8).

Ker povezave s poškodbo jeter ne moremo izključiti, priporočajo izvedbo testov funkcije jeter (ALT, AST in bilirubin) pred uvedbo lumakافتorja/ivakافتorja, vsake 3 mesece med prvim letom zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z anamnezo zvišanja ALT, AST ali bilirubina pride v poštev pogostejše spremljanje.

V primeru pomembnega zvišanja ALT ali AST, bodisi z zvišanim bilirubinom (bodisi ALT bodisi $AST > 5 \times$ zgornja meja normalne vrednosti [ULN], bodisi ALT ali $AST > 3 \times$ ULN in bilirubin $> 2 \times$ ULN in/ali klinična zlatenica), bodisi brez zvišanega bilirubina, je treba zdravljenje z lumakافتorjem/ivakافتorjem prekiniti in skrbno spremljati rezultate laboratorijskih preiskav, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Opraviti je treba temeljito raziskavo možnih vzrokov in bolnike skrbno spremljati glede kliničnega napredovanja. Potem ko zvišanja aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega odmerjanja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Medsebojno delovanje z zdravili

Substrati CYP3A

Lumakaftor je močan induktor CYP3A. Sočasna uporaba z občutljivimi substrati CYP3A ali substrati CYP3A z ozkim terapevtskim oknom se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Kadar dajemo hormonske kontraceptive, vključno s peroralnimi kontraceptivi, kontracepcijskimi injekcijami, transdermalnimi kontracepcijskimi obliži in kontracepcijskimi vsadki, se nanje ne smemo zanašati kot na učinkovito kontracepcijsko metodo, kadar jih dajemo sočasno z zdravilom Orkambi (glejte poglavje 4.5).

Močni induktorji CYP3A

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Zato sočasno dajanje z močnimi induktorji CYP3A (npr. rifampicinom ali šentjanževko [*Hypericum perforatum*]) ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Pri uporabi lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem in z monoterapijo z ivakaftorjem, so poročali o primerih ne-prirojenih motenj leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali ivakaftorju (glejte poglavje 5.3). Pri pediatričnih bolnikih, ki začnejo zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave.

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, ki so imeli presaditev organa, lumakaftorja/ivakaftorja niso proučevali. Zato uporaba pri bolnikih s presajenimi organi ni priporočljiva. Glede medsebojnega delovanja z imunosupresivi glejte poglavje 4.5.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi izpostavljenosti in indiciranih odmerkov menimo, da je profil medsebojnega delovanja enak za vse jakosti in farmacevtske oblike.

Lumakaftor je močan induktor CYP3A, ivakaftor pa šibek zaviralec CYP3A, kadar ju dajemo kot monoterapijo. Obstaja možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor, kadar jih dajemo sočasno, pa tudi, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila.

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor

Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z itraconazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, ni vplivalo na izpostavljenost lumakaftorju, je pa zvečalo izpostavljenost ivakaftorju za 4,3-krat. Zaradi indukcijskega učinka lumakaftorja na CYP3A v stanju dinamičnega ravnovesja ni pričakovati, da bi neto izpostavljenost ivakaftorju, kadar ga dajemo sočasno z zaviralcem CYP3A, preseгла tisto pri dajanju brez lumakaftorja v odmerku 150 mg vsakih 12 ur, kar je odobreni odmerek monoterapije z ivakaftorjem.

Prilagajanje odmerka ni potrebno, kadar uvajamo zaviralce CYP3A bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor. Kadar pa uvajamo lumakaftor/ivakaftor bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri uporabi z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A se prilagajanje odmerka ne priporoča.

Induktorji CYP3A

Sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je minimalno vplivalo na izpostavljenost lumakaftorju, a je zmanjšalo izpostavljenost ivakaftorju (AUC) za 57 %. Zato sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljivo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri uporabi z zmernimi ali šibkimi induktorji CYP3A prilagajanja odmerka ne priporočajo.

Možnost, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila

Substrati CYP3A

Lumakaftor je močan induktor CYP3A. Ivakaftor je šibek zaviralec CYP3A, kadar ga dajemo kot monoterapijo. Pričakovati je, da bo neto učinek zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem močna indukcija CYP3A. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja s substrati CYP3A zmanjša izpostavljenost tem substratom (glejte poglavje 4.4).

Substrati P-gp

Študije *in vitro* so pokazale, da ima lumakaftor potencial tako za zaviranje kot za indukcijo P-gp. Poleg tega je klinična študija z monoterapijo z ivakaftorjem pokazala, da je ivakaftor šibek zaviralec P-gp. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja s substrati P-gp (npr. digoksinom) spremeni izpostavljenost tem substratom.

Substrati CYP2B6 in CYP2C

Interakcij s substrati CYP2B6 in CYP2C *in vivo* niso raziskali. Študije *in vitro* kažejo, da ima lumakaftor potencial za indukcijo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19; vendar so *in vitro* opazili tudi inhibicijo CYP2C8 in CYP2C9. Poleg tega študije *in vitro* kažejo, da ivakaftor lahko zavira CYP2C9. Zato lahko sočasna uporaba lumakaftorja/ivakaftorja spremeni (t.j., ali zveča ali zmanjša) izpostavljenost substratom CYP2C8 in CYP2C9, zmanjša izpostavljenost substratom CYP2C19 in znatno zmanjša izpostavljenost substratom CYP2B6.

Potencial lumakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

Poskusi *in vitro* kažejo, da je lumakaftor substrat beljakovine odpornosti proti raku dojke (*Breast Cancer Resistance Protein* - BCRP). Sočasno dajanje zdravila Orkambi z zdravili, ki zavirajo BCRP, lahko zviša koncentracijo lumakaftorja v plazmi. Lumakaftor zavira prenašalca organskih anionov (OAT) 1 in 3. Lumakaftor in ivakaftor sta zaviralca BCRP. Sočasno dajanje zdravila Orkambi z zdravili, ki so substrati za OAT1/3 in prenos BCRP, lahko zvišajo koncentracije takih zdravil v plazmi. Lumakaftor in ivakaftor nista zaviralca OATP1B1, OATP1B3 in prenašalcev organskih kationov (OCT) 1 in 2. Ivakaftor ni zaviralec OAT1 in OAT3.

Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije

Preglednica 3 navaja dokazane ali napovedane učinke lumakaftorja/ivakaftorja na druga zdravila ali učinke drugih zdravil na lumakaftor/ivakaftor. Podatki, navedeni v preglednici 3, večinoma izvirajo iz študij *in vitro*. Priporočila, navedena pod podnaslovom "Klinični komentar" v preglednici 3, temeljijo na študijah interakcij, klinični pomembnosti ali napovedanih interakcijah zaradi poti izločanja. Interakcije, ki so klinično najpomembnejše, so navedene najprej.

Preglednica 3: Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije – priporočila glede odmerkov za uporabo lumakaftorja/ivakaftorja z drugimi zdravili

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Sočasno uporabljena zdravila z največjo klinično pomembnostjo		
Antialergiki: montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Prilagajanja odmerka montelukasta ne priporočajo. Uporabiti je treba ustrezno klinično spremljanje, kot je primerno, kadar se uporablja sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost montelukastu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
feksofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ feksofenadin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka feksofenadina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost feksofenadinu.
Antibiotiki: klaritromicin, telitromicin	↔ LUM	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju klaritromicina ali telitromicina bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A s klaritromicinom, telitromicinom	
	↓ klaritromicin, telitromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno vrečko vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo klaritromicin ali telitromicin.
		Razmisliti je treba o uporabi drugih antibiotikov, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost klaritromicinu in telitromicinu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
eritromicin	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A z eritromicinom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno z eritromicinom.
	↓ eritromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Razmisliti je treba o uporabi drugega antibiotika, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost eritromicinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Antikonvulzivi:		
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s temi antikonvulzivi	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenitoin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antikonvulzivi ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju in antikonvulzivu se lahko znatno zmanjša, kar lahko zmanjša učinkovitost obeh učinkovin.
Antimikotiki:		
itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi indukcije CYP3A s temi antimikotiki	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju teh antimikotikov bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo te antimikotike.
	↓ posakonazol Zaradi indukcije UGT z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antimikotiki ne priporočajo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede izbruha glivičnih okužb, če so taka zdravila potrebna. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antimikotikom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
flukonazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Zaradi indukcije CYP3A s flukonazolom</p> <p>↓ flukonazol Zaradi indukcije z LUM; flukonazol se odstranjuje predvsem z izločanjem skozi ledvice kot nespremenjeno zdravilo; vendar so opazili zmerno zmanjšanje izpostavljenosti flukonazolu z močnimi induktorji</p>	<p>Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno s flukonazolom.</p> <p>Mogoče bo potreben večji odmerek flukonazola, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost flukonazolu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.</p>
Protivnetna zdravila: ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM</p>	<p>Mogoče bo potreben večji odmerek ibuprofena, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost ibuprofenu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.</p>
Zdravila za zdravljenje infekcij z mikobakterijami: rifabutin, rifampicin*, rifapentin	<p>↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A z zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</p> <p>↓ rifabutin Zaradi indukcije CYP3A z LUM</p> <p>↔ rifampicin, rifapentin</p>	<p>Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.</p> <p>Mogoče bo potreben večji odmerek rifabutina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost rifabutinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.</p>

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Benzodiazepini: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi benzodiazepini ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost midazolamu in triazolamu, kar bo zmanjšalo njuno učinkovitost.
Hormonski kontraceptivi: etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni Zaradi indukcije CYP3A/UGT z LUM	Na hormonske kontraceptive, vključno s peroralnimi kontraceptivi, kontracepcijskimi injekcijami, transdermalnimi kontracepcijskimi obliži in kontracepcijskimi vsadki, se ne smemo zanašati kot na učinkovito kontracepcijsko metodo, kadar jih dajemo sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus (uporabljajo se po presaditvi organov)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost tem imunosupresivom, kar lahko zmanjša učinkovitost teh imunosupresivov. Uporabe lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s presajenimi organi niso proučevali.
Zaviralci protonske črpalke: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh zaviralcev protonske črpalke, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem zaviralcem protonske črpalke, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s šentjanževko	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s šentjanževko ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Druga sočasno uporabljena klinično pomembna zdravila		
Antiaritmiki:		
digoksin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ digoksin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Treba je spremljati koncentracijo digoksina v serumu in titrirati odmere, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost digoksinu.
Antikoagulant:		
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ dabigatran Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Pri sočasni uporabi z lumakaftorjem/ivakaftorjem je potrebno ustrezno klinično spremljanje. Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka dabigatrana, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ varfarin Zaradi možne indukcije ali zaviranja CYP2C9 z LUM	Kadar je potrebna sočasna uporaba varfarina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, je treba spremljati mednarodno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio). Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralin Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh antidepresivov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antidepresivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
bupropion	↔ LUM, IVA ↓ bupropion Zaradi indukcije CYP2B6 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek bupropiona, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost bupropionu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Kortikosteroidi, sistemski: metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA ↓ metilprednizolon, prednizon Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh sistemskih kortikosteroidov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost metilprednizolonu in prednizonu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.
Antagonisti histaminskih receptorjev H2: ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ ali ↓ ranitidin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka ranitidina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost ranitidinu.
Peroralni antidiabetiki: repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ repaglinid Zaradi indukcije CYP3A/2C8 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek repaglinida, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost repaglinidu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Opomba: ↑ = zvečanje, ↓ = zmanjšanje, ↔ = nespremenjeno; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

* Temelji na kliničnih študijah interakcij. Vse druge interakcije so napovedane.

Lažno pozitivni urinski testi za THC

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Orkambi, so poročali o lažno pozitivnih urinskih presejalnih testih za tetrahidrokanabinol (THC). Za preverjanje rezultatov premislite o alternativni potrditveni metodi.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi lumakaftorja/ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije z lumakaftorjem in ivakaftorjem na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj in sposobnost razmnoževanja, medtem ko so pri ivakaftorju učinke opazili le pri odmerkih, toksičnih za mater (glejte poglavje 5.3). Kot previdnostni ukrep je zaželeno, da se izognete uporabi lumakaftorja/ivakaftorja med nosečnostjo, če klinično stanje matere ne zahteva zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem.

Dojenje

Ni znano, ali se lumakaftor in/ali ivakaftor in presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje tako lumakaftorja kot ivakaftorja v mleko doječih podganjih samic. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom lumakaftor/ivakaftor, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinkih lumakaftorja in/ali ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Lumakaftor ni vplival na indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan. Ivakaftor je zmanjšal indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ivakaftor, ki je ena od učinkovin zdravila Orkambi, ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ivakaftor lahko povzroča omotico (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki imajo ob jemanju zdravila Orkambi omotico, je treba svetovati, naj ne vozijo ali uporabljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih študijah 3. faze so bili dispneja (14,0 % proti 7,8 % pri placebo), driska (11,0 % proti 8,4 % pri placebo) in navzea (10,2 % proti 7,6 % pri placebo).

Resni neželeni učinki so vključevali dogodke, povezane z jetri, žolčnikom in žolčevodi, npr. zvišanje aminotransferaz, holestatski hepatitis in hepatično encefalopatijo.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ugotovljeni v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3 (preskušnji 1 in 2) pri bolnikih, starih 12 let ali več, in v 24-tedenski, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 7), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so navedeni v preglednici 4 po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri ivakaftorju samem, so tudi navedeni v preglednici 4. Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	vnetje nosu in žrela*
	pogosti	okužba zgornjih dihal, rinitis
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica*
	občasni	hepatična encefalopatija†
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	bolečina v ušesu*, neugodje v ušesu*, tinitus*, hiperemija bobniča*, vestibularna bolezen*
	občasni	kongestija ušesa*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kongestija nosu, dispneja, produktiven kašelj, zvečano izkašljevanje sputuma
	pogosti	nenormalno dihanje, bolečina v ustih in žrelu, kongestija obnosnih votlin*, rinoreja, eritem žrela*, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu*, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, navzea
	pogosti	vetrovi, bruhanje
	pogosti	zvišanje aminotransferaz

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holestatični hepatitis†
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	neredna menstruacija, dismenoreja, metroragija, zatrdlina v dojki*
	občasni	menoragija, amenoreja, polimenoreja, vnetje dojke*, ginekomastija*, bolezen bradavice*, bolečina v bradavici*, oligomenoreja
Preiskave	zelo pogosti	bakterije v sputumu*
	pogosti	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
	občasni	zvišan krvni tlak

*Neželeni učinki in njihova pogostnost, ki so jih ugotovili pri bolnikih v kliničnih študijah z monoterapijo z ivakaftorjem.

† 1 bolnik od 738

‡ 2 bolnika od 738

Varnostni podatki pri 1.029 bolnikih, starih 12 let ali starejših, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem največ dodatnih 96 tednov v dolgoročni nadaljevalni študiji varnosti in učinkovitosti (preskušanje 3), so bili podobni kot v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 x ULN 0,8 %, 2,0 % oziroma 5,2 %; in 0,5 %, 1,9 % oziroma 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor oziroma placebo. Incidenca neželenih učinkov, povezanih s aminotransferazami, je bila 5,1 % oziroma 4,6 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, oziroma pri tistih, ki so prejeli placebo. Sedem bolnikov, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je imelo z jetri povezane resne neželene učinke z zvišanimi aminotransferazami, vključno s tremi, ki so imeli sočasno zvišanje celotnega bilirubina. Po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja so se testi funkcije jeter pri vseh bolnikih vrnil na izhodiščne vrednosti ali bistveno izboljšali (glejte poglavje 4.4).

Med 7 bolniki z obstoječo cirozo in/ali portalno hipertenzijo, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor v študijah 3. faze, kontroliranih s placebom, so pri enem bolniku opazili slabšanje funkcije jeter z zvišanimi ALT, AST, bilirubinom in hepatično encefalopatijo. Do dogodka je prišlo v 5 dneh po začetku odmerjanja, po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja pa se je razrešil (glejte poglavje 4.4).

O primerih dekompenzacije funkcije jeter, vključno z odpovedjo jeter, ki je povzročila smrt, po prihodu zdravila na trg so poročali pri bolnikih s CF, ki se imeli že od prej cirozo s portalno hipertenzijo in so se zdravili z lumakaftorjem/ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4).

Respiratorni neželeni učinki

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, 26,3 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17,0 %. Incidenca teh neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem manjši FEV₁. Približno tri četrtine dogodkov se je začelo med prvim tednom zdravljenja in pri večini bolnikov so se dogodki razrešili brez prekinitve odmerjanja. Večina neželenih učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih, niso bili resni in niso povzročili prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3b (preskušanje 5) pri 46 bolnikih, starih 12 let ali več, z napredovalo boleznijo pljuč (ppFEV₁ < 40) [srednji ppFEV₁ 29,1 v izhodišču (razpon: 18,3 do 42,0)], je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 65,2 %. V podskupini 28 bolnikov, ki so jim uvedli

lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku (2 tableti vsakih 12 ur), je bila incidenca 71,4 %, pri 18 bolnikih, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v zmanjšanem odmerku (1 tableta vsakih 12 ur do 2 tedna, nato pa zvečanje na polni odmerek), pa je bila incidenca 55,6 %. Od bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku, je imel en bolnik resen respiratorni neželeni učinek, trem bolnikom so pozneje odmere zmanjšali, trije bolniki pa so prekinili zdravljenje. Pri bolnikih, ki so jim uvedli polovični odmerek, ni bilo resnih respiratornih neželenih učinkov, zmanjšanj odmerkov ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Motnje menstrualnega ciklusa

Med preskušanjema 1 in 2 je bila incidenca dogodkov združenih motenj menstrualnega ciklusa (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredna menstruacija, metroragija, oligomenoreja in polimenoreja) 9,9 % pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in 1,7 % pri ženskah, ki so prejemale placebo. Ti menstrualni dogodki so se pojavljali pogosteje v podskupini bolnic, ki so jemale hormonske kontraceptive (25,0 %), kot pri bolnicah, ki jih niso jemale (3,5 %) (glejte poglavje 4.5). Večina teh učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih in niso bili resni. Pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, sta se približno dve tretjini teh reakcij razrešili, mediano trajanje pa je bilo 10 dni.

Zvišan krvni tlak

Med preskušanjema 1 in 2 so pri 0,9 % (7/738) bolnikov, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejemali placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih z zvišanim krvnim tlakom (npr. hipertenziji, zvišanem krvnem tlaku).

Pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem (srednji izhodiščni sistolični tlak 114 mm Hg in srednji izhodiščni diastolični tlak 69 mm Hg), je bil največji porast srednjega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča 3,1 mm Hg oziroma 1,8 mm Hg. Pri bolnikih, ki so prejemali placebo (srednji izhodiščni sistolični tlak 114 mm Hg in srednji izhodiščni diastolični tlak 69 mm Hg), je bil največji porast srednjega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča 0,9 mm Hg oziroma 0,9 mm Hg.

Delež bolnikov, ki so imeli ob vsaj dveh priložnostih vrednost sistoličnega krvnega tlaka > 140 mm Hg ali diastoličnega krvnega tlaka > 90 mm Hg, je bil 3,4 % oziroma 1,5 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, v primerjavi z 1,6 % oziroma 0,5 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostne podatke so ocenili pri 60 bolnikih, starih 2 do 5 let (preskušanje 8), 161 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanja 6 in 7), in pri 194 bolnikih, starih 12 do 17 let, s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* in ki so prejemali lumakaftor/ivakaftor v kliničnih študijah. Bolniki, stari 12 do 17 let, so bili vključeni v preskušanja 1 in 2.

Varnostni profil pri teh pediatričnih bolnikih se je na splošno ujemal z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 57 bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so se na splošno ujemali s 24-tedensko predhodno študijo pri bolnikih, starih od 2 do 5 let (preskušanje 8) in varnostnimi podatki pri bolnikih, starih 6 do 11 let.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 239 bolnikih, starih 6 let ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (preskušanje 9), so se na splošno ujemali s 24-tedenskimi predhodnimi študijami pri bolnikih, starih od 6 do 11 let (preskušanje 6 in preskušanje 7).

Opis izbranih neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 11 let

Neželeni učinki, povezani z jetri in žolčevodom

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 58 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 6), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 % oziroma 19,3 %. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Odmerjanje lumakaftorja/ivakaftorja so vzdrževali ali po prekinitvi spet uspešno začeli pri vseh bolnikih z zvišanjem aminotransferaz, razen pri 1 bolniku, ki je trajno prenehal z zdravljenjem.

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 pri 204 bolnikih, starih 6 do 11 let (preskušanje 7), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 1,0 %, 4,9 % oziroma 12,6 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 2,0 %, 3,0 % oziroma 7,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Dva bolnika v skupini, ki je prejela lumakaftor/ivakaftor, in dva bolnika v skupini s placebom sta trajno prenehala z zdravljenjem zaradi zvišanja aminotransferaz.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 60 bolnikih, starih 2 leti do 5 let (preskušanje 8), je bila pogostnost najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 , oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) oziroma 15,0 % (9/60). Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Trije bolniki so se trajno prenehali zdraviti z lumakaftorjem/ivakaftorjem zaradi zvišanih aminotransferaz.

Respiratorni neželeni učinki

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 (preskušanje 6) pri 58 bolnikih, starih 6 do 11 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 91,4), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 6,9 % (4/58).

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 (preskušanje 7) pri bolnikih, starih 6 do 11 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 89,8), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 18,4 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 12,9 % pri bolnikih s placebom. Med serijskim spirometričnim testiranjem po prejemu odmerka so med uvajanjem zdravljenja ugotovili zmanjšanje ppFEV₁. Absolutna sprememba pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, od časa pred odmerkom do 4 do 6 ur po odmerku je bila -7,7 l. dne in -1,3 l. dne. Zmanjšanje po odmerku je do 16. tedna izginilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičen antidot za prevelik odmerek lumakaftorja/ivakaftorja ni na voljo. Zdravljenje prevelikega odmerka sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

Neželeni učinki, ki so se pojavljali z zvečano incidenco ≥ 5 % v obdobju po supratrapevtskem odmerku v primerjavi z obdobjem po terapevtskem odmerku, so bili glavobol, generaliziran izpuščaj in zvišanje aminotransferaz.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za zdravljenje bolezni dihal; oznaka ATC: R07AX30.

Mehanizem delovanja

Beljakovina CFTR je kloridni kanalček, ki je prisoten na površini epiteljskih celic v številnih organih. Mutacija *F508del* vpliva na beljakovino CFTR na številne načine, predvsem tako, da povzroča napako v celičnem procesiranju in transportu, kar zmanjšuje količino CFTR na celični površini. Majhna količina F508del-CFTR, ki doseže površino celice, ima majhno verjetnost odprtih kanalčkov (okvarjeno spreminjanje prehodnosti kanalčkov celične membrane). Lumakaftor je popravljalet CFTR, ki deluje neposredno na F508del-CFTR in izboljša njegovo celično procesiranje in transport, s čimer zveča količino funkcionalnega CFTR na površini celice. Ivakaftor je ojačevalec CFTR, ki olajša zvečan transport kloridov, tako da zveča verjetnost odprtih kanalčkov ("gating") beljakovine CFTR na površini celice. Kombinirani učinek lumakaftorja in ivakaftorja je zvečana količina in funkcionalnost F508del-CFTR na celični površini, kar povzroči zvečan transport kloridnih ionov. Natančni mehanizmi, s katerimi lumakaftor izboljša celično procesiranje in transport F508del-CFTR in ivakaftor ojačuje F508del-CFTR, niso znani.

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

Spremembe kloridov v znoju v odziv na lumakaftor sam ali v kombinaciji z ivakaftorjem so ovrednotili v dvojno slepem kliničnem preskušanju 2. faze, kontroliranem s placebom, pri bolnikih s CF, starih 18 let ali več. V tem preskušanju je 10 bolnikov (homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*) dokončalo odmerjanje samo z lumakaftorjem 400 mg na 12 ur 28 dni, ki mu je sledil dodatek ivakaftorja 250 mg na 12 ur dodatnih 28 dni, 25 bolnikov (homozigotnih ali heterozigotnih za *F508del*) pa je dokončalo odmerjanje s placebom. Razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg na 12 ur samim in placebom, ocenjena kot povprečna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 28. dne, je bila statistično signifikantna pri -8,2 mmol/l (95 % IZ: -14, -2). Razlika zaradi zdravljenja med kombinacijo lumakaftorja 400 mg in ivakaftorja 250 mg na 12 ur in placebom, ocenjena kot povprečna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 56. dne, je bila statistično signifikantna pri -11 mmol/l (95 % IZ: -18, -4).

V preskušanju 7 (glejte Klinična učinkovitost in varnost) pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 6 do 11 let, je bila razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za absolutno spremembo v 24. tednu v primerjavi s placebom -24,9 mmol/l (nominalna $P < 0,0001$). Razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za povprečno absolutno spremembo v 15. dnevu in v 4. tednu v primerjavi s placebom je bila -20,8 mmol/l (95 % IZ: -23,4; -18,2; nominalna $P < 0,0001$).

V preskušanju 8 pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 2 do 5 let, je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju znotraj skupine od izhodišča v 24. tednu -31,7 mmol/l (95 % IZ: -35,7, -27,6). Poleg tega je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od 24. tedna v 26. tednu po dvotedenskem obdobju spiranja (za ocenjevanje odziva brez prejemanja zdravila) zvečanje za 33,0 mmol/l (95 % IZ: 28,9, 37,1; nominalna $P < 0,0001$), ki predstavlja povratak na izhodišče po spiranju zdravila. V 24. tednu se je natrijev klorid pri 16 % otrok znižal pod 60 mmol/l, pri nobenem otroku pa pod 30 mmol/l.

Spremembe FEV₁

V dvojno slepem, s placebom kontroliranem preskušanju faze 2 pri bolnikih s CF, starih 18 let ali več, so ovrednotili tudi spremembe ppFEV₁ v odzivu na lumakaftor sam ali v kombinaciji z ivakaftorjem. Razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg na 12 ur samim in placebom, ocenjena kot povprečna absolutna sprememba ppFEV₁, je bila -4,6 odstotne točke (95 % IZ: -9,6, 0,4) od izhodišča do 28. dne, 4,2 odstotne točke (95 % IZ: -1,3, 9,7) od izhodišča do 56. dne in 7,7 odstotne točke (95 %

IZ: 2,6, 12,8; statistično signifikantno) od 28. dne do 56. dne (po dodatku ivakaftorja monoterapiji z lumakaftorjem).

Zmanjšanje srčne frekvence

Med 24-tedenskimi študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom, so 1. in 15. dne okrog 4 do 6 ur po odmerjanju ugotovili največje zmanjšanje srednje srčne frekvence za 6 utripov na minuto (*beats per minute, bpm*) od izhodišča. Po 15. dnevu v teh študijah v času po odmerjanju srčne frekvence niso spremljali. Od 4. tedna naprej je bila sprememba srednje srčne frekvence pred odmerjanjem pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, od 1 do 2 bpm pod izhodiščem. Odstotni delež bolnikov z vrednostmi srčne frekvence < 50 bpm med zdravljenjem je bil 11 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, v primerjavi s 4,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Kardialna elektrofiziologija

V natančni klinični študiji intervala QT, v kateri so ocenjevali lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h in lumakaftor 1.000 mg enkrat na dan/ivakaftor 450 mg/12 h, niso ugotovili pomembnih sprememb intervala QTc ali krvnega tlaka.

Klinična učinkovitost in varnost

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 12 let ali več, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s CF, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih 1.108 klinično stabilnih bolnikov s CF, v katerih je bilo 737 bolnikov randomiziranih na lumakaftor/ivakaftor, ki so ga nato prejeli. Bolniki v obeh preskušanjih so bili randomizirani v razmerju 1:1:1 na prejetje lumakaftorja 600 mg enkrat na dan/ivakaftorja 250 mg na 12 ur, lumakaftorja 400 mg na 12 ur/ivakaftorja 250 mg na 12 ur, ali placebo. Bolniki so jemali zdravilo v kliničnem preskušanju z mastno hrano 24 tednov poleg svojih predpisanih terapij CF (npr. bronhodilatatorji, antibiotiki za inhalacijo, dornaza alfa in hipertonična raztopina natrijevega klorida). Bolniki iz teh preskušanj so lahko prešli v slepo podaljšano študijo.

V preskušanju 1 so ovrednotili 549 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,1 leta) z napovedanim FEV₁ v odstotkih (ppFEV₁) ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,7 v izhodišču [razpon: 31,1 do 94,0]). V preskušanju 2 so ovrednotili 559 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,0 let) s ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,5 v izhodišču [razpon: 31,3 do 99,8]). Bolnike z anamnezo kolonizacije z mikroorganizmi, kot so *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, ali ki so imeli 3 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT \geq 3-krat ULN ali celotni bilirubin \geq 2-krat ULN), so izključili.

Primarni učinkovitostni cilj v obeh študijah je bila absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu. Druge učinkovitostne spremenljivke so vključevale relativno spremembo ppFEV₁ od izhodišča, absolutno spremembo ITM od izhodišča, absolutno spremembo CFQ-R respiracijske domene od izhodišča, delež bolnikov, ki so dosegli \geq 5 % relativno spremembo ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu, in število pljučnih poslabšanj (vključno s tistimi, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija ali i.v. antibiotična terapija) do 24. tedna.

V obeh preskušanjih je zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem povzročilo statistično signifikantno izboljšanje ppFEV₁ (preglednica 5). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ je nastopilo hitro (15. dne) in se vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Petnajstega dne je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča 2,51 odstotne točke v združenih preskušanjih 1 in 2 ($P < 0,0001$). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izraženost bolezni, spol in zemljepisno območje. V preskušanju 3. faze lumakaftorja/ivakaftorja je bilo vključenih 81 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču. Razlika zaradi zdravljenja v tej podskupini je bila primerljiva s tisto, ki so jo ugotovili pri bolnikih s ppFEV₁ \geq 40. V 24. tednu je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ)

ppFEV₁ od izhodišča v združenih preskušanjih 1 in 2 3,39 odstotne točke (P = 0,0382) za bolnike s ppFEV₁ < 40 in 2,47 odstotne točke (P < 0,0001) za bolnike s ppFEV₁ ≥ 40.

Preglednica 5: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v preskušanju 1 in preskušanju 2*

		Preskušanje 1		Preskušanje 2		Združeno (preskušanje 1 in preskušanje 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg na 12 ur/ IVA 250 mg na 12 ur (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 369)
Absolutna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	-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)
Relativna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (%)	razlika zaradi zdravljenja	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	-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)
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m²)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	sprememba znotraj skupine	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)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R respiracijske domene v 24. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	sprememba znotraj skupine	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)
Delež bolnikov z ≥ 5 % relativno spremembo ppFEV₁ v 24. tednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	razmerje obetov	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Število pljučnih poslabšanj do vključno 24. tedna	# dogodkov (pogostnost na 48 tednov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	razmerje pogostnosti	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*V vsaki študiji so izvedli hierarhični postopek testiranja znotraj vsake skupine aktivnega zdravljenja za primarna in sekundarna končna stanja proti placebo; na vsaki stopnji je bila potrebna za statistično signifikantnost P ≤ 0,0250 in vsi predhodni testi so morali tudi dosegati to raven signifikantnosti.

[†]Pomeni statistično signifikantnost, potrjeno s hierarhičnim postopkom testiranja.

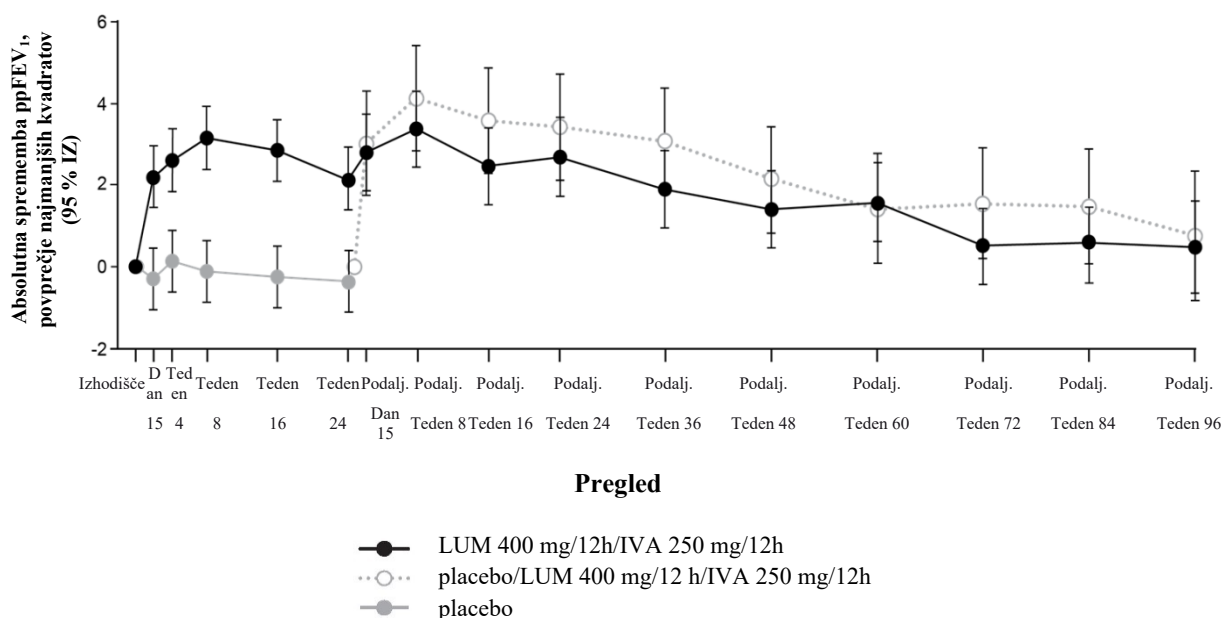
V 24. tednu je bil delež bolnikov, pri katerih se ni pojavilo pljučno poslabšanje, značilno večji pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V združeni analizi je bilo razmerje pogostnosti poslabšanj do 24. tedna pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg na 12 ur; n = 369) 0,61 (P < 0,0001), kar predstavlja zmanjšanje za 39 % glede na placebo. Pogostnost dogodkov na leto, preračunana na 48 tednov, je bila 0,70 v skupini z lumakaftorjem/ivakaftorjem in 1,14 v skupini s placebo. Zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem je značilno zmanjšalo tveganje poslabšanj, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, v primerjavi s placebo za 61 % (razmerje pogostnosti = 0,39, P < 0,0001; pogostnost dogodkov na 48 tednov 0,17 za lumakaftor/ivakaftor in 0,45 za placebo) in zmanjšalo poslabšanja, pri katerih je bilo potrebno zdravljenje z intravenskimi antibiotiki, za 56 % (razmerje pogostnosti = 0,44, P < 0,0001; pogostnost dogodkov na 48 tednov 0,25 za lumakaftor/ivakaftor in 0,58 za placebo). Ti rezultati v okviru hierarhije testiranja za posamezne študije niso veljali za statistično signifikantne.

Dolgoročna nadaljevalna študija varnosti in učinkovitosti

Študija 3 je bila multicentrična nadaljevalna podaljšana študija 3. faze s paralelnimi skupinami pri bolnikih s CF, ki je vključila bolnike, stare 12 let ali starejše, iz preskušanja 1 in preskušanja 2. To podaljšano preskušanje je bilo zasnovano za oceno varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 1.108 bolnikov, ki so v preskušanju 1 ali preskušanju 2 prejeli kakršno koli zdravljenje, so 1.029 (93 %) določili odmerek in jih aktivno zdravili (lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h ali lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h) v preskušanju 3 do največ dodatnih 96 tednov (tj. skupaj največ 120 tednov). Primarna analiza učinkovitosti v tej podaljšani študiji je vključevala podatke do 72. tedna preskušanja 3 z analizo občutljivosti, ki je vključevala podatke do 96. tedna preskušanja 3.

Bolniki, zdravljeni z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 1 ali preskušanju 2, so pokazali učinek, ki je glede na izhodišče trajal še dodatnih 96 tednov do konca preskušanja 3. Pri bolnikih, ki so prešli s placeba na aktivno zdravljenje, so ugotovili spremembe, podobne tistim, ki so jih ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 1 ali preskušanju 2 (glejte preglednico 5). Rezultati iz preskušanja 3 so predstavljeni na sliki 1 in v preglednici 6.

Slika 1. Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV₁ pri vsakem pregledu†



† Iz preskušanj 1, 2 in 3.

Preglednica 6: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 3*

Izhodiščni in končni	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
	povprečje (SD)	povprečje najmanjši h kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	povprečje najmanjši h kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
Izhodiščni ppFEV₁‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (odstotne točke)						
72. teden podaljšanja		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
96. teden podaljšanja		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (%)						
72. teden podaljšanja		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
96. teden podaljšanja		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Izhodiščni ITM (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ITM (kg/m²)						
72. teden podaljšanja		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolutna sprememba izhodiščnega rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)						
72. teden podaljšanja		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Izhodiščni in končni	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			Lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
	povprečje najmanjši h			povprečje najmanjši h		
	povprečje (SD)	kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) ** † ***						
Število dogodkov na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Število dogodkov, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Število dogodkov, zaradi katerih so bili potrebni intravenski antibiotiki, na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Vsega skupaj 82 % (421 od 516 primernih bolnikov) je dokončalo 72 tednov te študije; 42 % je dokončalo 96 tednov. Večina bolnikov je izstopila iz študije zaradi drugih razlogov, ne zaradi varnosti.

** Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 1 in 2 (skupina, ki je prejela najprej placebo, nato lumakaftor/ivakaftor), je trajala skupna izpostavljenost do 96 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

*** Pogostnost dogodkov na bolnika-letu je bila preračunana na leto na 48 tednov.

† Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 1 in 2 (skupina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, ki je nadaljevala z lumakaftorjem/ivakaftorjem), je trajala skupna izpostavljenost do 120 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

‡ Izhodišče za skupino, ki je prejela placebo in nato prešla na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 3. Izhodišče za skupino, ki je prejela lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 1 in 2.

Preskušanje pri bolnikih s CF, ki so heterozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 4 je bilo multicentrično, dvojno slepo, randomizirano preskušanje 2. faze, kontrolirano s placebom, pri 125 bolnikih s CF, starih 18 let ali več, ki so imeli ppFEV₁ 40 – 90 vključno in mutacijo *F508del* na enem alelu plus drugi alel z mutacijo, za katero je bilo napovedano, da bo preprečila nastajanje CFTR ali povzročila nastajanje CFTR, ki se *in vitro* ne odziva na ivakaftor.

Bolniki so poleg svojih predpisanih terapij CF prejeli bodisi lumakaftor/ivakaftor (n = 62) ali placebo (n = 63). Primarno končno stanje je bilo izboljšanje funkcije pljuč, ugotovljeno s povprečno absolutno spremembo ppFEV₁ od izhodišča 56. dne. Zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem ni povzročilo niti signifikantnega izboljšanja ppFEV₁ glede na placebo pri bolnikih s CF, heterozigotnih za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (razlika zaradi zdravljenja 0,60 [P = 0,5978]) niti pomembnih izboljšanj ITM ali telesne mase (glejte poglavje 4.4).

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 6 do 11 let, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 7 je bila 24-tedenska, s placebom kontrolirana klinična študija faze 3 pri 204 bolnikih s CF, starih 6 do 11 let (povprečna starost 8,8 leta). V preskušanju 7 so ocenjevali osebe z indeksom pljučnega očistka (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 pri začetnem presejalnem pregledu (povprečni LCI_{2,5} 10,28 v izhodišču [razpon: 6,55 do 16,38]) in ppFEV₁ ≥ 70 ob presejanju (povprečni ppFEV₁ 89,8 ob presejanju [razpon: 48,6 do 119,6]). Bolniki so prejeli poleg svojih predpisanih terapij CF bodisi lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur (n = 103) ali placebo (n = 101). Bolniki, ki so imeli 2 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3-kratnika ULN), ali ALT ali AST > 5-kratnika ULN, ali celotni bilirubin > 2-kratnika ULN, so bili izključeni.

Primarni učinkovitostni cilj študije je bila absolutna sprememba LCI_{2,5} od izhodišča do 24. tedna. Ključni sekundarni cilji študije so vključevali povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do 15. dne in v 4. tednu in v 24. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), absolutno spremembo ITM od izhodišča do 24. tedna in absolutno spremembo respiratorne domene CFQ-R od izhodišča do 24. tedna. Te rezultate kaže preglednica 7 v nadaljevanju:

Preglednica 7: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih ciljev v preskušanju 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg vsakih 12 ur (n = 103)
Primarni cilj preskušanja			
Absolutna sprememba indeksa pljučnega očistka (LCI_{2,5}) od izhodišča do konca 24. tedna	razlika zaradi zdravljenja	–	-1,09 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Ključna sekundarna cilja preskušanja*			
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m²)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,11 (P = 0,2522)
	sprememba znotraj skupine	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R do konca 24. tedna (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,5 (P = 0,0628)
	sprememba znotraj skupine	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Preskušanje je vključevalo ključne sekundarne in druge sekundarne cilje.

Napovedani FEV₁ v odstotkih je bil tudi ocenjen kot klinično pomemben drug sekundarni cilj. Pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je bila razlika zaradi zdravljenja v absolutni spremembi ppFEV₁ od izhodišča do konca 24. tedna 2,4 (P = 0,0182).

Bolnike s CF, stare 6 let ali več, iz preskušanja 6 in preskušanja 7, so vključili v multicentrično nadaljevalno podaljšano študijo 3. faze (preskušanje 9). To podaljšano preskušanje so oblikovali za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 262 bolnikov, ki so v preskušanju 6 ali preskušanju 7 prejeli katerokoli zdravilo, je 239 bolnikov (91 %) prejelo aktivno zdravljenje (bolniki, stari od 6 do < 12 let, so prejeli lumakaftor 200 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h; bolniki, stari ≥12 let, so prejeli lumakaftor 400 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h) v podaljšani študiji do dodatnih 96 tednov (tj. do skupno 120 tednov) (glejte poglavje 4.8). Sekundarne rezultate učinkovitosti in pogostnost dogodkov pljučnega poslabšanja kaže preglednica 8.

Preglednica 8: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 9

	Placebo, nato prehod na lumakaftor / ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)
Izhodiščni in končni	povprečje (SD) n = 101	povprečje (SD) n = 128
Izhodiščni LCI_{2.5}‡**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Absolutna sprememba LCI_{2.5} od izhodišča		
96. teden podaljšanja	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Izhodiščni ITM (kg/m²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Absolutna sprememba ITM od izhodišča (kg/m²)		
96. teden podaljšanja	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Absolutna sprememba izhodiščnega rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)		
96. teden podaljšanja	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) (preskušanje 7 FAS in ROS)†		
Število dogodkov na bolnika-leto (95 % IZ)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Bolniki so prejeli placebo v preskušanju 7 (n = 96) in prešli na aktivno zdravljenje z LUM/IVA v podaljšani študiji (P-L/I). Bolniki so bili zdravljeni z LUM/IVA bodisi v predhodni študiji [preskušanje 6 (n = 49) ali preskušanje 7 (n = 94)] in nadaljevali z aktivnim zdravljenjem z LUM/IVA v podaljšanju (L/I-L/I).

‡Izhodišče za obe skupini (P-L/I in L/I-L/I) je bilo izhodišče preskušanja 6 in preskušanja 7 (predhodna študija) in ustrezni n se nanaša na skupino bolnikov za analizo v predhodni študiji.

**V podštudijo LCI je bilo vključenih 117 bolnikov v skupini L/I-L/I in 96 bolnikov v skupini P-L/I.

†FAS = celotna skupina bolnikov za analizo (full analysis set) (n = 103) vključuje bolnike, ki so prejeli L/I v preskušanju 7 in v preskušanju 9, ocenjene za L/I v kumulativnem obdobju študije; ROS = nadaljevalna skupina bolnikov (rollover set) (n = 96) vključuje bolnike, ki so prejeli placebo v preskušanju 7 in L/I v preskušanju 9, ocenjene v tekočem obdobju študije za preskušanje 9.

Preskušanje 8: Študija varnosti in prenašanja pri pediatričnih bolnikih s CF, starih 2 do 5 let, homozigotnih za mutacijo F508del na genu CFTR

V preskušanju 8 so ocenjevali 60 bolnikov, ki so bili ob presejanju stari 2 do 5 let (povprečna starost v izhodišču 3,7 let). Glede na svojo telesno maso ob presejanju so bolniki prejeli s hrano zmešana zrnca vsakih 12 ur, in sicer odmerek zrnca lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg za bolnike, ki so tehtali manj kot 14 kg (n = 19), ali lumakaftorja 150 mg/ivakaftorja 188 mg za bolnike, ki so tehtali 14 kg ali več (n = 41), 24 tednov poleg svojih predpisanih zdravil za CF. Za ocenjevanje učinkov brez prejemanja zdravila so prišli bolniki na varnostni kontrolni pregled po dvotedenskem obdobju izpiranja.

Sekundarna končna stanja so vključevala absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča v 24. tednu in absolutno spremembo kloridov v znoju od 24. tedna v 26. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), pa tudi končna stanja, navedena v preglednici 9. Klinične pomembnosti velikosti teh sprememb pri otrocih, starih 2 do 5 let, s cistično fibrozo pri dolgoročnejšem zdravljenju niso zanesljivo potrdili.

Preglednica 9: Povzetek sekundarnih izidov v preskušanju 8

Sekundarna končna stanja*	LUM/IVA
Absolutna sprememba indeksa telesne mase (ITM) od izhodišča	n = 57 0,27 95 % IZ: 0,07, 0,47; P = 0,0091
Absolutna sprememba ITM za starost od izhodišča z-vrednost	n = 57 0,29 95 % IZ: 0,14, 0,45; P = 0,0003
Absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča	n = 57 1,4 95 % IZ: 1,2, 1,7; P < 0,0001
Absolutna sprememba telesne mase za starost od izhodišča z-vrednost	n = 57 0,26 95 % IZ: 0,15, 0,38; P < 0,0001
Absolutna sprememba telesne višine (cm) od izhodišča	n = 57 3,6 95 % IZ: 3,3, 3,9; P < 0,0001
Absolutna sprememba telesne višine za starost od izhodišča z-vrednost	n = 57 0,09 95 % IZ: 0,02, 0,15; P = 0,0104
Absolutna sprememba ravni (µg/g) fekalne elastaze-1 (FE-1) od izhodišča**	n = 35 52,6 95 % IZ: 22,5, 82,7; P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 95 % IZ: -1,17, 0,02; P = 0,0559

Opomba: vrednosti P v preglednici so nominalne.

* Za navedena končna stanja je absolutna sprememba od izhodišča povprečna absolutna sprememba od izhodišča v 24. tednu.

** Vsi bolniki so v izhodišču imeli insuficienco trebušne slinavke. Trije od 48 bolnikov, ki so imeli v izhodišču vrednosti fekalne elastaze-1 < 100 µg/g, so v 24. tednu dosegli raven ≥ 200 µg/g.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Orkambi za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izpostavljenost (AUC) lumakaftorju je približno dvakrat večja pri zdravih odraslih prostovoljcih kot pri bolnikih s CF. Izpostavljenost ivakaftorju je pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF podobna. Po odmerjanju dvakrat na dan so bile plazemske koncentracije lumakaftorja in ivakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih osebah na splošno dosežene po približno 7 dneh zdravljenja, razmerje kopičenja za lumakaftor je bilo približno 1,9. Izpostavljenost ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja je zaradi lumakaftorjevega učinka indukcije CYP3A manjša kot tista 1. dne (glejte poglavje 4.5).

Po peroralnem dajanju lumakaftorja 400 mg na 12 ur/ivakaftorja 250 mg na 12 ur po obroku hrane sta bili povprečji (±SD) AUC_{0-12h} oziroma C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 198 (64,8) µg·h/ml oziroma 25,0 (7,96) µg/ml za lumakaftor in 3,66 (2,25) µg·h/ml oziroma 0,602 (0,304) µg/ml za

ivakaftor. Po peroralnem dajanju ivakaftorja samega v odmerku 150 mg na 12 ur po obroku hrane sta bili povprečji (\pm SD) AUC_{0-12h} oziroma C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 9,08 (3,20) $\mu g \cdot h/ml$ oziroma 1,12 (0,319) $\mu g/ml$.

Absorpcija

Po dajanju večkratnih peroralnih odmerkov lumakaftorja se je izpostavljenost lumakaftorju na splošno zvečevala sorazmerno odmerku v razponu od 50 mg do 1000 mg na 24 ur. Izpostavljenost lumakaftorju se je v primerjavi s stanjem na tešče zvečala približno za dvakrat, ko so ga dajali z mastno hrano. Mediana (razpon) t_{max} lumakaftorja po obroku hrane je približno 4,0 ure (2,0; 9,0).

Po dajanju večkratnih peroralnih odmerkov ivakaftorja skupaj z lumakaftorjem se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečevala z odmerkom od 150 mg na 12 ur do 250 mg na 12 ur. Izpostavljenost ivakaftorju, ko so ga dajali skupaj z lumakaftorjem, se je zvečala za približno trikrat, če so ju dajali z mastno hrano zdravim prostovoljcem. Zato je treba dajati lumakaftor/ivakaftor z mastno hrano. Mediana (razpon) t_{max} ivakaftorja po obroku hrane je približno 4,0 ure (2,0; 6,0).

Porazdelitev

Lumakaftor je v približno 99 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Po peroralnem dajanju 400 mg na 12 ur bolnikom s CF po obroku hrane sta bila tipična navidezna volumna porazdelitve v centralnem oziroma perifernem razdelku [koeficient variacije kot odstotni delež (CV)] ocenjena na 23,5 l (48,7 %) oziroma 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftor je v približno 99 % vezan na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Po peroralnem dajanju ivakaftorja v odmerku 250 mg na 12 ur skupaj z lumakaftorjem sta bila tipična navidezna volumna porazdelitve v centralnem oziroma perifernem razdelku (CV) ocenjena na 95,0 l (53,9 %) oziroma 201 l (26,6 %).

Študije *in vitro* kažejo, da je lumakaftor substrat beljakovine odpornosti proti raku dojke (BCRP).

Biotransformacija

Lumakaftor se pri ljudeh ne presnavlja izdatno, večinoma se nespremenjen izloči v blatu. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se lumakaftor v glavnem presnavlja z oksidacijo in glukuronidacijo.

Ivakaftor se pri ljudeh izdatno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavlja predvsem CYP3A. Oba poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1 in M6. M1 ima približno eno šestino učinkovitosti ivakaftorja in velja za farmakološko aktivnega. M6 ima manj kot eno petdesetinko učinkovitosti ivakaftorja in ne velja za farmakološko aktivnega.

Izločanje

Po peroralnem dajanju lumakaftorja se lumakaftor večinoma (51 %) izloči nespremenjen v blatu. Količina lumakaftorja, ki se je izločila v urinu kot nespremenjeno zdravilo, je bila zanemarljiva. Navidezni končni razpolovni čas je približno 26 ur. Tipični navidezni očistek, CL/F (CV), lumakaftorja so pri bolnikih s CF ocenili na 2,38 l/h (29,4 %).

Po peroralnem dajanju ivakaftorja samega se večina ivakaftorja (87,8 %) po presnovnem preoblikovanju izloči v blatu. V urinu se je v obliki nespremenjenega zdravila izločila zanemarljiva količina ivakaftorja. Pri zdravih osebah je bil razpolovni čas ivakaftorja, če so ga dajali z lumakaftorjem, približno 9 ur. Tipični CL/F (CV) ivakaftorja, kadar so ga dajali bolnikom s CF skupaj z lumakaftorjem, so ocenjevali na 25,1 l/h (40,5 %).

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Po večkratnih odmerkih lumakaftorja/ivakaftorja, ki so jih prejemale 10 dni, so imele osebe z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) večje izpostavljenosti (AUC_{0-12h} za približno 50 % in C_{max} za približno 30 %) kot zdrave osebe z enakimi demografskimi podatki. Vpliva blage okvare jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici, rezultat 5 do 6) na farmakokinetiko lumakaftorja, dajanega v kombinaciji z ivakaftorjem, niso raziskovali, vendar se pričakuje, da je zvečanje izpostavljenosti manj kot 50 %.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) študij niso izvedli, vendar se pričakuje, da je izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic farmakokinetičnih študij z lumakaftorjem/ivakaftorjem niso izvedli. V farmakokinetični študiji na ljudeh samo z lumakaftorjem so ugotovili minimalno odstranjevanje lumakaftorja in njegovih presnovkov v urinu (samo 8,6 % celotne radioaktivnosti so prestregli v urinu, od tega je bilo 0,18 % v obliki nespremenjene izhodne snovi). V farmakokinetični študiji na ljudeh samo z ivakaftorjem so ugotovili minimalno odstranjevanje lumakaftorja in njegovih presnovkov v urinu (samo 6,6 % celotne radioaktivnosti so prestregli v urinu). Populacijska farmakokinetična analiza očistka proti očistku kreatinina pri bolnikih z blago in zmerno okvaro ledvic ni pokazala trenda (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Varnosti in učinkovitosti lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih, starih 65 let ali več, niso ocenjevali.

Spol

Vpliv spola na farmakokinetiko lumakaftorja so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov iz kliničnih študij lumakaftorja, dajanega v kombinaciji z ivakaftorjem. Rezultati kažejo, da ni klinično pomembne razlike v farmakokinetičnih parametrih za lumakaftor ali ivakaftor med moškimi in ženskami. Prilagoditve odmerkov na podlagi spola niso potrebne.

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti na podlagi populacijskih farmakokinetičnih (FK) analiz so bile pri pediatrični populaciji podobne kot pri odraslih, kot kaže preglednica 10 v nadaljevanju:

Preglednica 10: Povprečna (SD) izpostavljenost lumakaftorju in ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	Povprečna (SD) AUC_{ss} lumakaftorja ($\mu g/ml \cdot h$)	Povprečna (SD) AUC_{ss} ivakaftorja ($\mu g/ml \cdot h$)
Bolniki, stari 2 do 5 let, s telesno maso manj kot 14 kg	vrečica lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg na 12 ur	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Bolniki, stari 2 do 5 let, s telesno maso 14 kg ali več	vrečica lumakaftorja 150 mg/ivakaftorja 188 mg na 12 ur	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Bolniki, stari 6 do 11 let	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolniki, stari 12 do manj kot 18 let	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lumakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifičnih študij za ocenjevanje fototoksičnega potenciala niso izvedli; vendar ocena razpoložljivih predkliničnih in kliničnih podatkov ne kaže nagnjenosti k fototoksičnosti.

Ivakaftor

Učinke v študijah ponavljajočih se odmerkov so ugotovili samo pri izpostavljenostih, za katere menimo, da dovolj presegajo ($> 25\times$, $> 45\times$ in $> 35\times$ krat za miši, podgane oziroma pse) največjo izpostavljenost ivakaftorju pri človeku, kadar ga uporabljamo v obliki zdravila Orkambi, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za človeka na osnovi običajnih študij genotoksičnosti in kancerogenega potenciala.

Varnostna farmakologija

Ivakaftor je povzročil od koncentracije odvisen zaviralni učinek na terminalne tokove hERG (gen 'human ether-à-go-go related gene') z $IC_{15} 5,5 \mu M$, kar je primerljivo s C_{max} ($1,5 \mu M$) ivakaftorja pri terapevtskem odmerku za lumakaftor/ivakaftor. Vendar niso opazili nikakršnega podaljšanja intervala QT, ki bi ga povzročil ivakaftor, v telemetrični študiji na psih pri enkratnih odmerkih do 60 mg/kg, ali v meritvah EKG v študijah ponavljajočih se odmerkov, ki so trajale do 1 leto dolgo, ob velikosti odmerkov 60 mg/kg/dan pri psih (C_{max} po 365 dneh = 36,2 do 47,6 μM). Ivakaftor je povzročil z odmerkom povezan, a prehodni porast parametrov krvnega tlaka psov pri enkratnih peroralnih odmerkih do 60 mg/kg (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost in plodnost

Ivakaftor ni bil teratogen, kadar so ga peroralno dajali brejim samicam podgan in kuncev med stadijem organogeneze fetalnega razvoja v odmerkih, ki so približno 7-krat (izpostavljenost ivakaftorju in presnovkom) oziroma 46-krat presegli izpostavljenost ivakaftorju pri ljudeh ob terapevtskem odmerku lumakaftorja/ivakaftorja. Pri podganah je ivakaftor v odmerkih, toksičnih za mater, povzročil zmanjšanje telesne mase plodov; zvečanje pogostnosti variacij cervikalnih reber, hipoplastičnih reber in valovite deformacije reber; in nepravilnosti prsnice, vključno s fuzijami. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Ivakaftor je zmanjšal indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan v odmerku 200 mg/kg/dan (ki je povzročil izpostavljenosti, ki so približno 11-krat oziroma 7-krat presegle tiste, ki so bile dosežene z največjim priporočenim odmerkom ivakaftorja (učinkovina zdravila Orkambi) za človeka na podlagi seštetih AUC ivakaftorja in njegovih presnovkov, ekstrapoliranih iz izpostavljenosti 90. dne pri odmerku 150 mg/kg/dan v 6-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, in izpostavljenosti 17. dne brejosti v pilotski študiji embriofetalnega razvoja pri tej živalski vrsti), ko so samice prejemale zdravilo pred in med zgodnjo brejostjo. Pri odmerkih ≤ 100 mg/kg/dan (ki so povzročili izpostavljenosti, ki so približno 8-krat oziroma 5-krat presegle tiste, ki so bile dosežene z največjim priporočenim odmerkom ivakaftorja (učinkovina zdravila Orkambi) za človeka na podlagi seštetih AUC ivakaftorja in njegovih presnovkov, ekstrapoliranih iz izpostavljenosti 90. dne pri odmerku 100 mg/kg/dan v 6-mesečni študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, in izpostavljenosti 17. dne brejosti v študiji embriofetalnega razvoja pri tej živalski vrsti) niso ugotovili učinkov na indekse plodnosti samcev ali samic ali indekse reproduktivne uspešnosti. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prenos ivakaftorja skozi posteljico.

Peri- in postnatalni razvoj

Ivakaftor ni povzročil razvojnih okvar pri potomstvu brejih podgan, ki so peroralno prejemale ves čas brejosti, kotitve in odstavljanja od prsi odmerkov po 100 mg/kg/dan (ki je povzročil izpostavljenosti, ki so bile približno štirikratnik tistih, ki so bile dosežene z največjim za človeka priporočenim odmerkom ivakaftorja, učinkovine zdravila Orkambi, na podlagi seštetih AUC ivakaftorja in njegovih

presnovkov). Odmerki, večji od 100 mg/kg/dan, so povzročili indeksa preživetja in laktacije, ki sta bila 92 % oziroma 98 % kontrolnih vrednosti, pa tudi zmanjšanje telesne mase mladičkov.

Mlade živali

Katarakte so ugotovili pri mladih podganah, ki so prejemale 0,32-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, ko so ga dajali sočasno z lumakaftorjem v obliki zdravila Orkambi. Katarakt niso ugotovili pri plodovih podganjih samic, ki so zdravilo prejemale med stadijem organogeneze fetalnega razvoja, pri podganjih mladičih, ki so bili v določeni meri pred odstavitvijo od prsi izpostavljeni preko materinega mleka, ali v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov ivakaftorja. Možni pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Lumakaftor in ivakaftor

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, ki so obsegale sočasno dajanje lumakaftorja in ivakaftorja, niso pokazale posebnega tveganja za človeka, kar se tiče možnih aditivnih in/ali sinergističnih toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza acetat sukcinat
povidon (K30)
natrijev lavrilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Dokazali so, da je mešanica, potem ko je zmešana, stabilna eno uro.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zrnca Orkambi so pakirana v vrečici iz laminirane folije [biaksialno orientiran polietilen tereftalat/polietilen/folija/polietilen (BOPET/PE/folija/PE)].

Velikost pakiranja 56 vrečic (4 zloženke s po 14 vrečicami na zloženko).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015.
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet:**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS) Predlagatelj mora izvesti 5-letno dolgoročno opazovalno študijo z lumakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s cistično fibrozo, ki bo vključevala tudi mikrobiološke in klinične opazovane dogodke (npr. eksacerbacije), v skladu z odobrenim protokolom. Predlagatelj naj predloži letne analize od decembra 2017 do 2020 in končno CSR do decembra 2021.	Končno CSR decembra 2021.
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES) Na podlagi dogovorjenega protokola mora predlagatelj izvesti dolgoročno študijo učinkovitosti za primerjavo napredovanja bolezni pri otrocih s CF, homozigotnih za <i>F508del-CFTR</i> , starih 2 leti do 5 let v času uvedbe zdravljenja z zdravilom Orkambi, z napredovanjem bolezni pri sočasni kohorti otrok s CF s primerljivimi demografskimi značilnostmi, ki niso nikoli prejeli zdravljenja z zdravilom Orkambi, poleg longitudinalne zgodovinske kohorte.	Vmesna analiza: december 2022. Končno poročilo: december 2025.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

112 filmsko obloženih tablet (4 pakiranja po 28 tablet).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Orkambi 100/125 tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 100 mg/125 mg tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj

zvečer

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – POSAMEZNO PAKIRANJE****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/003 28 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Orkambi 200/125

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA – SKUPNO PAKIRANJE – Z MODRIM OKENCEM****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 112 (4 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/001 112 filmsko obloženih tablet (4 pakiranja po 28 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Orkambi 200/125

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE****BREZ MODREGA OKENCA****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet
Del večkosovnega pakiranja. Prodaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/001 112 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 200 mg/125 mg tablete
lumacaftorum/ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj

zvečer

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca

56 vrečic

4 posamezne zloženke s po 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tu privzdignite in odprite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orkambi 100/125 zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Navodilo za uporabo

- Običajni odmerek: zaužijte **eno vrečico** zrnca zdravila Orkambi **vsakih 12 ur**.
- Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine pri sobni ali nižji temperaturi. Zaužijte jo do konca. Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

zjutraj

zvečer

Uporabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zloženko.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca
lumacaftorum/ivacaftorum

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 150 mg lumakaftorja in 188 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

zrnca

56 vrečic

4 posamezne zloženske s po 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tu privzdignite in odprite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orkambi 150/188

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZLOŽENKA ZA VREČICE

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 150 mg lumakaftorja in 188 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Navodilo za uporabo

- Običajni odmerek: zaužijte **eno vrečico** zrnca zdravila Orkambi **vsakih 12 ur**.
- Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine pri sobni ali nižji temperaturi. Zaužijte jo do konca. Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

zjutraj

zvečer

Uporabite vse odmerke za 7 dni, preden odprete novo zloženko.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1059/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca
lumacaftorum/ivacaftorum

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete
Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete
lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orkambi
3. Kako jemati zdravilo Orkambi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orkambi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Orkambi vsebuje dve učinkovini, lumakaftor in ivakaftor. To je zdravilo, ki se uporablja za dolgoročno zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 6 let ali več, ki imajo določeno spremembo (imenuje se mutacija *F508del*), ki vpliva na gen za beljakovino, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR), ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju toka sluzi v pljučih. Pri ljudeh s to mutacijo bo nastajala nenormalna beljakovina CFTR. Celice vsebujejo po dve kopiji gena *CFTR*; zdravilo Orkambi se uporablja pri bolnikih, pri katerih sta z mutacijo *F508del* prizadeti obe kopiji (homozigoti).

Lumakaftor in ivakaftor skupaj izboljšata funkcijo nenormalne beljakovine CFTR. Lumakaftor zvečuje količino CFTR, ki je na voljo, ivakaftor pa pomaga nenormalni beljakovini bolj normalno delovati.

Zdravilo Orkambi vam lahko pomaga pri dihanju, tako da izboljša delovanje pljuč. Mogoče boste opazili tudi, da lažje pridobite telesno maso.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orkambi

Ne jemljite zdravila Orkambi

- če ste alergični na lumakaftor, ivakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Orkambi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Orkambi se sme uporabljati samo pri bolnikih, **ki imajo dve kopiji mutacije F508del** na svojem genu *CFTR*.

Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Orkambi, če so vam povedali, da imate bolezen **jeter ali ledvic**, ker vam bo zdravnik mogoče moral prilagoditi odmerek zdravila Orkambi.

Pri nekaterih ljudeh, ki so jemali zdravilo Orkambi, so pogosto ugotovili nenormalne krvne izvide jetrnih preiskav. Takoj povejte zdravniku, če imate katerega od teh simptomov, ki bi bil lahko znak težav z jetri:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha;
- porumenitev kože ali očesnih beločnic;
- izguba apetita;
- navzea (občutek siljenja na bruhanje) ali bruhanje;
- temen urin;
- zmedenost.

Zdravnik vam bo moral narediti nekatere krvne preiskave, s katerimi bo preveril delovanje vaših jeter, preden začnete jemati in medtem ko jemljete zdravilo Orkambi, zlasti v prvem letu.

Pri bolnikih, ki začnejo jemati zdravilo Orkambi, so opazili dogodke v zvezi z dihanjem, na primer **kratko sapo ali stiskanje v prsih ali zožitev dihalnih poti**, posebno pri bolnikih, ki so imeli slabše delovanje pljuč. Če imate slabše delovanje pljuč, vas bo zdravnik mogoče skrbneje spremljal, ko boste začeli jemati zdravilo Orkambi.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi, so ugotovili **porast krvnega tlaka**. Mogoče vam bo zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Orkambi spremljal krvni tlak.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi ali samo z ivakaftorjem (ena od sestavin zdravila Orkambi), so opazili **motnje očesne leče** (siva mrena, katarakta) brez takega vpliva na vid.

Mogoče bo zdravnik pred zdravljenjem z zdravilom Orkambi in med njim naredil nekatere preiskave oči.

Zdravilo Orkambi ni priporočljivo za bolnike, ki so imeli v preteklosti **presaditev organa**.

Otroci, mlajši od 6 let

Tablet zdravila Orkambi ne smete uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let. Druge oblike tega zdravila (zrnca v vrečici) so primernejše za otroke, mlajše od 6 let. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo Orkambi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku še posebno povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- antibiotična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb), na primer: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;
- zdravila proti epilepsiji (uporabljajo se za zdravljenje napadov krčev [epileptičnih napadov]), na primer: fenobarbital, karbamazepin, fenitoin;

- benzodiazepini (uporabljajo se za zdravljenje tesnobe (anksioznosti) ali nespečnosti [insomnije], vznemirjenosti itn.), na primer: midazolam, triazolam;
- protiglivična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb), na primer: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol;
- zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (uporabljajo se po presaditvi organa), na primer: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus;
- zdravila rastlinskega izvora, na primer: šentjanževka (*Hypericum perforatum*);
- zdravila proti alergijam (uporabljajo se za zdravljenje alergij in/ali astme), na primer: montelukast, feksofenadin;
- antidepresivi (uporabljajo se za zdravljenje depresije), na primer: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion;
- protivnetna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje vnetja), na primer: ibuprofen;
- antagonisti receptorjev H₂ (uporabljajo se za zmanjševanje nastajanja želodčne kisline), na primer: ranitidin;
- srčni glikozidi (uporabljajo se za zdravljenje blagega do zmerne kongestivnega popuščanja srca in nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje atrijska fibrilacija), na primer: digoksin;
- antikoagulant (uporabljajo se za preprečevanje nastajanja ali rasti krvnih strdkov v krvi in krvnih žilah), na primer: varfarin, dabigatran;
- kontraceptivi (uporabljajo se za preprečevanje zanositve): peroralni kontraceptivi, kontracepcijske injekcije, kontracepcijski vsadki in kontracepcijski obliži; lahko vključujejo etinil estradiol, noretindron in druge progestogene. Nanje se ne smemo zanašati kot na učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti, kadar jih dajemo sočasno z zdravilom Orkambi;
- kortikosteroidna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje vnetja): metilprednizolon, prednizon;
- zdravila, ki delujejo kot zaviralci protonske črpalke (uporabljajo se za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni in ulkusov): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol;
- peroralni antidiabetiki (uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2): repaglinid.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Orkambi, so poročali o lažno pozitivnih urinskih presejalnih testih za tetrahidrokanabinol (THC – aktivna sestavina kanabisa). Zdravnik bo mogoče preveril rezultate z dodatno preiskavo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Mogoče bo bolje, če se boste uporabi zdravila Orkambi v nosečnosti po možnosti izogibali, zdravnik pa vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljše za vas in vašega otroka.

Ni znano, ali se lumakaftor ali ivakaftor izloča v materino mleko. Če nameravate dojiti, prosite svojega zdravnika za nasvet, preden začnete jemati zdravilo Orkambi. Zdravnik se bo odločil, ali naj vam svetuje prenehanje dojenja ali prekinitev zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Zdravnik bo pretehtal prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki so jemali ivakaftor, ki je ena od sestavin zdravila Orkambi, so poročali o omotici, ki bi lahko vplivala na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če opazite omotico, ne vozite in ne uporabljajte strojev, dokler ti simptomi ne izginejo.

Če otrok med jemanjem zdravila Orkambi postane omotičen, je priporočljivo, da se ne vozi s kolesom ali počne česa drugega, kar zahteva njegovo popolno pozornost, dokler simptomi ne izginejo.

Zdravilo Orkambi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Orkambi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerki

Priporočeni odmerek za bolnike, stare 6 let ali več, je dve tableti zjutraj in dve tableti zvečer (s presledkom 12 ur). To je skupaj štiri tablete na dan, ki jih treba jemati s hrano, ki vsebuje maščobe.

Za različne starostne skupine so na voljo različne jakosti tablet zdravila Orkambi. Preverite, ali so vam dali pravo tableto (v nadaljevanju).

Starost	Tablete	Odmerek
6 do 11 let	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tableti zjutraj 2 tableti zvečer
12 let ali več	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tableti zjutraj 2 tableti zvečer

Zdravilo Orkambi lahko začnete jemati kateri koli dan v tednu.

Če imate zmerne ali hude težave z delovanjem jeter, vam bo moral zdravnik mogoče zmanjšati odmerek zdravila Orkambi, ker vaša jetra ne odstranijo zdravila Orkambi iz krvi tako hitro kot pri ljudeh, pri katerih jetra normalno delujejo.

- **Zmerne težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na dve tableti zjutraj in eno tableto zvečer.
- **Hude težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer.

Način uporabe

Zdravilo Orkambi se jemlje peroralno. Tablete pogoltnite cele. Tablet ne žvečite, ne drobite in ne raztapljajte.

Jemanje zdravila Orkambi z mastno hrano je pomembno za doseganje ustreznih koncentracij zdravila v telesu. Tik pred jemanjem zdravila Orkambi ali tik po njem zaužijte masten obrok ali prigrizek. Obroki in prigrizki, ki jih priporočajo smernice za CF, in obroki, ki jih priporočajo

standardne prehranske smernice, vsebujejo dovolj maščob. Primeri obrokov ali prigrizkov, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Primeri drugih mastnih vrst hrane so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- prehranske ploščice ali pijače.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orkambi, kot bi smeli

Obrnite se na svojega zdravnika ali farmacevta za nasvet. Če je le mogoče, imejte zdravilo in to navodilo s seboj. Lahko se pojavijo neželeni učinki, vključno s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 4 v nadaljevanju.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orkambi

Vzemite izpušeni odmerek z mastno hrano, če je preteklo manj kot 6 ur od takrat, ko ste izpustili odmerek. Drugače počakajte in vzemite naslednji načrtovani odmerek, kot bi ga normalno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Orkambi

Zdravilo morate še naprej jemati po zdravnikovih navodilih, tudi če se dobro počutite.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, o katerih poročajo pri zdravilu Orkambi in pri ivakaftorju samem (ena od učinkovin zdravila Orkambi), so navedeni v nadaljevanju in se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Orkambi.

Resni neželeni učinki zdravila Orkambi vključujejo zvišano raven jetrnih encimov v krvi, poškodbo jeter in poslabšanje prejšnje hude bolezni jeter. Poslabšanje delovanja jeter lahko povzroči smrt. Ti resni neželeni učinki so občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakega od naslednjih simptomov:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali očesnih beločnic,
- izguba apetita,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- zmedenost,
- temen urin.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kašelj z izmečkom,
- kongestija nosu,
- kratka sapa,
- glavobol,
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu),
- driska,
- zvečana količina izmečka,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- navadni prehlad*,
- omotica*,
- spremembe vrste bakterij v sluzi*.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- stiskanje v prsih,
- zožitev dihalnih poti,
- kongestija obnosnih votlin*,
- zamašen nos ali nahod,
- okužbe zgornjih dihal,
- vneto žrelo,
- rdečina žrela*,
- izpuščaj,
- vetrovi,
- bruhanje,
- zvišanje encima (kreatin-fosfokinaze) v vaši krvi,
- visoke ravni jetrnih encimov, ki jih pokaže preiskava krvi,
- neredno mesečno perilo (menstruacija) ali bolečina pri mesečnem perilu,
- bolečina v ušesu, neugodje v ušesu*,
- zvonjenje v ušesih*,
- rdečina v ušesu*,
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotice ali vrtoглаvice)*,
- zatrdlina v dojki*.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- motnje menstrualnega ciklusa, vključno z odsotnostjo menstruacij ali redkimi menstruacijami, ali pogostejšimi ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami,
- porast krvnega tlaka,
- zamašenost ušesa*,
- vnetje dojke*,
- zvečanje prsi pri moških*,
- spremembe bradavice ali bolečina v bradavici*.

*Neželeni učinki, ki so jih opazili pri ivakaftorju samem.

Neželeni učinki pri otrocih

Neželeni učinki pri otrocih so podobni tistim pri odraslih in mladostnikih. Vendar pa so zvišane jetrne encime v krvi pogosteje ugotavljali pri mlajših otrocih kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orkambi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli/pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orkambi

Učinkovini sta lumakaftor in ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete in Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete:

Druge sestavine zdravila so:

- jedro tablete: mikrokristalna celuloza; premreženi natrijev karmelozat; hipromeloza acetat sukcinat; povidon (K30); natrijev lavrilsulfat; in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Orkambi vsebuje natrij");
- filmska obloga tablete: polivinilalkohol; titanov dioksid (E171); makrogol 3350; smukec; karmin (E120); briljantno modro FCF (E133); in indigotin (E132);
- tiskarsko črnilo: šelak; črni železov oksid (E172); propilenglikol; in amoniak, koncentrirana raztopina.

Izgled zdravila Orkambi in vsebina pakiranja

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rožnate ovalne tablete (velikost $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm) z natisnjenim napisom "1V125" s črnim črnilom na eni strani.

Zdravilo Orkambi 100 mg/125 mg je na voljo v

pakiranjih, ki vsebujejo po 112 filmsko obloženih tablet (4 pakiranja po 28 filmsko obloženih tablet).

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rožnate ovalne tablete (velikost $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm) z natisnjenim napisom "2V125" s črnim črnilom na eni strani.

Zdravilo Orkambi 200 mg/125 mg je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 28 filmsko obloženih tablet, in vsкупnih pakiranjih, ki vsebujejo po 112 filmsko obloženih tablet (4 pakiranja po 28 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irska

+353 (0)1 761 7299

Proizvajalec

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irska

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>. Tam so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo za uporabo

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečki
Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečki
lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano le vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, ki so podobni kot pri vašem otroku.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Orkambi
3. Kako dajati zdravilo Orkambi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Orkambi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Orkambi vsebuje dve učinkovini, lumakaftor in ivakaftor. To je zdravilo, ki se uporablja za dolgoročno zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki imajo določeno spremembo (imenuje se mutacija *F508del*), ki vpliva na gen za beljakovino, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR), ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju toka sluzi v pljučih. Pri ljudeh s to mutacijo bo nastajala nenormalna beljakovina CFTR. Celice vsebujejo po dve kopiji gena *CFTR*; zdravilo Orkambi se uporablja pri bolnikih, pri katerih sta z mutacijo *F508del* prizadeti obe kopiji (homozigoti).

Lumakaftor in ivakaftor skupaj izboljšata funkcijo nenormalne beljakovine CFTR. Lumakaftor zvečuje količino CFTR, ki je na voljo, ivakaftor pa pomaga nenormalni beljakovini bolj normalno delovati.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok vzel zdravilo Orkambi

Ne uporabljajte zdravila Orkambi

- če je vaš otrok alergičen na lumakaftor, ivakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja zdravila Orkambi se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Orkambi se sme uporabljati samo pri bolnikih, **ki imajo dve kopiji mutacije F508del** na svojem genu *CFTR*.

Posvetujte se z otrokovim zdravnikom, preden začnete otroku dajati zdravilo Orkambi, če so vam povedali, da ima vaš otrok bolezen **jeter ali ledvic**, ker bo zdravnik mogoče moral prilagoditi odmerke zdravila Orkambi.

Pri nekaterih ljudeh, ki so jemali zdravilo Orkambi, so pogosto ugotovili nenormalne krvne izvide jetrnih preiskav. Obvestite otrokovega zdravnika, če ima vaš otrok katerega od teh simptomov, ki bi bil lahko znak težav z jetri:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha;
- porumenitev kože ali očesnih beločnic;
- izguba apetita;
- navzea (slabost) ali bruhanje;
- temen urin;
- zmedenost.

Otrokov zdravnik bo moral narediti nekatere krvne preiskave, s katerimi bo preveril delovanje otrokovih jeter, preden bo otrok začel jemati zdravilo Orkambi, zlasti v prvem letu.

Pri bolnikih, ki začnejo jemati zdravilo Orkambi, so opazili dogodke v zvezi z dihanjem, na primer **kratko sapo ali stiskanje v prsih ali zožitev dihalnih poti**, posebno pri bolnikih, ki so imeli slabše delovanje pljuč. Če ima vaš otrok slabše delovanje pljuč, ga bo zdravnik mogoče skrbneje spremljal, ko bo začel jemati zdravilo Orkambi.

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi, so ugotovili **porast krvnega tlaka**. Mogoče bo zdravnik otroku med zdravljenjem z zdravilom Orkambi spremljal krvni tlak.

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi ali samo z ivakaftorjem (ena od sestavin zdravila Orkambi), so opazili **motnje očesne leče** (siva mrena, katarakta) brez kakega vpliva na vid.

Mogoče bo otrokov zdravnik pred zdravljenjem z zdravilom Orkambi in med njim naredil nekatere preiskave oči.

Zdravilo Orkambi ni priporočljivo za bolnike, ki so imeli v preteklosti **presaditev organa**.

Otroci, mlajši od 2 let

Ni znano, ali je zdravilo Orkambi varno in učinkovito pri otrocih, mlajših od 2 let. Zato se zdravilo Orkambi pri otrocih, mlajših od 2 let, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Orkambi

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti pa povejte zdravniku, če otrok jemlje katero od naslednjih zdravil:

- antibiotična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb), na primer: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;
- zdravila proti epilepsiji (uporabljajo se za zdravljenje napadov krčev [epileptičnih napadov]), na primer: fenobarbital, karbamazepin, fenitoin;
- benzodiazepini (uporabljajo se za zdravljenje tesnobe (anksioznosti) ali nespečnosti [insomnije], vznemirjenosti itn.), na primer: midazolam, triazolam;

- protiglivična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb), na primer: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol;
- zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (uporabljajo se po presaditvi organa), na primer: ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus;
- zdravila rastlinskega izvora, na primer: šentjanževka (*Hypericum perforatum*);
- zdravila proti alergijam (uporabljajo se za zdravljenje alergij in/ali astme), na primer: montelukast, feksofenadin;
- antidepresivi (uporabljajo se za zdravljenje depresije), na primer: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion;
- protivnetna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje vnetja), na primer: ibuprofen;
- antagonisti receptorjev H₂ (uporabljajo se za zmanjševanje nastajanja želodčne kisline), na primer: ranitidin;
- srčni glikozidi (uporabljajo se za zdravljenje blagega do zmernega kongestivnega popuščanja srca in nenormalnega srčnega ritma, ki se imenuje atrijska fibrilacija), na primer: digoksin;
- antikoagulant (uporabljajo se za preprečevanje nastajanja ali rasti krvnih strdkov v krvi in krvnih žilah), na primer: varfarin, dabigatran;
- kontraceptivi (uporabljajo se za preprečevanje zanositve): peroralni kontraceptivi, kontracepcijske injekcije, kontracepcijski vsadki in kontracepcijski obliži; lahko vključujejo etinil estradiol, noretindron in druge progestogene. Nanje se ne smemo zanašati kot na učinkovito metodo preprečevanja nosečnosti, kadar jih dajemo sočasno z zdravilom Orkambi;
- kortikosteroidna zdravila (uporabljajo se za zdravljenje vnetja): metilprednizolon, prednizon;
- zdravila, ki delujejo kot zaviralci protonske črpalke (uporabljajo se za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni in ulkusov): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol;
- peroralni antidiabetiki (uporabljajo se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2): repaglinid.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Orkambi, so poročali o lažno pozitivnih urinskih presejalnih testih za tetrahidrokanabinol (THC – aktivna sestavina kanabisa). Otrokov zdravnik bo mogoče preveril rezultate z dodatno preiskavo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri bolnikih, ki so jemali ivakaftor, ki je ena od sestavin zdravila Orkambi, so poročali o omotici, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Če otrok med jemanjem zdravila Orkambi postane omotičen, je priporočljivo, da se ne vozi s kolesom ali počne česa drugega, kar zahteva njegovo popolno pozornost, dokler simptomi ne izginejo.

Zdravilo Orkambi vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako dajati zdravilo Orkambi

Pri dajanju tega zdravila svojemu otroku natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Otrokov zdravnik bo določil pravilni odmerek za vašega otroka. Vaš otrok mora še naprej jemati vsa druga zdravila, razen če vam otrokov zdravnik naroči, naj otrok preneha jemati katero od zdravil.

Priporočeni odmerek

Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 2 leti ali več, so navedena v preglednici spodaj. Zdravilo Orkambi je treba jemati zjutraj in zvečer (s presledkom 12 ur), s hrano ki vsebuje maščobe.

Na voljo so različne jakosti zdravila Orkambi glede na otrokovo starost in telesno maso. Preverite, ali so vašemu otroku dali pravi odmerek (v nadaljevanju).

Starost, telesna masa	Zdravilo	Odmerek
2 do 5 let, telesna masa manj kot 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici	ena vrečica zjutraj; ena vrečica zvečer
2 do 5 let, telesna masa 14 kg ali več	Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici	ena vrečica zjutraj; ena vrečica zvečer

Če ima vaš otrok zmerne ali hude težave z delovanjem jeter, mu bo moral otrokov zdravnik mogoče zmanjšati odmerek zdravila Orkambi, ker njegova jetra ne odstranijo zdravila Orkambi iz krvi tako hitro kot pri otrocih, pri katerih jetra normalno delujejo.

- **Zmerne težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša vsak drugi dan: dve vrečici na en dan (zjutraj in zvečer), eno vrečico naslednjega dne (samo zjutraj).
- **Hude težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na eno vrečico na dan ali še redkeje.

Način uporabe

Zdravilo Orkambi se jemlje peroralno.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Orkambi lahko začnete otroku dajati katerega koli dne v tednu.

Dajanje zrnca zdravila Orkambi otroku:

- Primite vrečico z zrci s prekinjeno črto na vrhu.
- Vrečico nežno stresite, da se vsebina usede na dno vrečice.
- Pretrgajte ali prerežite vrečico po prekinjeni črti.
- Zmešajte vso vsebino vrečice z eno čajno žličko (5 ml) za starost primerne mehke hrane ali tekočine. Hrana ali tekočina mora biti segreta na sobno ali nižjo temperaturo. Primeri za starost primerne mehke hrane ali tekočine so sadna kaša, jogurti prijetnega okusa in mleko ali sadni sok.
- Ko je mešanica pripravljena, naj jo otrok takoj zaužije. Če to ni možno, mu jo dajte znotraj ene ure po pripravi mešanice. Zagotovite, da bo otrok mešanico zaužil v celoti in takoj.
- Tik pred odmerjanjem ali tik po njem naj otrok dobi masten obrok (nekaj primerov je navedenih v nadaljevanju).

Jemanje zdravila Orkambi z mastno hrano je pomembno za doseganje ustreznih koncentracij zdravila v telesu. obroki in prigrizki, ki jih priporočajo smernice za CF, in obroki, ki jih priporočajo standardne prehranske smernice, vsebujejo dovolj maščob. Primeri obrokov ali prigrizkov, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Primeri drugih mastnih vrst hrane so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- prehranske ploščice ali pijače.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila Orkambi, kot bi smel

Obrnite se na otrokovega zdravnika ali farmacevta za nasvet. Če je le mogoče, imejte otrokovo zdravilo in to navodilo s seboj. Pri vašem otroku se lahko pojavijo neželeni učinki, vključno s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 4 v nadaljevanju.

Če ste pozabili otroku dati zdravilo Orkambi

Dajte mu izpušeni odmerek z mastno hrano, če je preteklo manj kot 6 ur od takrat, ko bi otrok moral dobiti odmerek. Drugače počakajte in mu dajte naslednji načrtovani odmerek, kot bi ga normalno. Ne dajte otroku dvojnega odmerka, če ste mu pozabili dati prejšnji odmerek.

Če ste prenehali otroku dajati zdravilo Orkambi

Otroku dajajte zdravilo toliko časa, dokler to priporoča otrokov zdravnik. Ne prenehajte mu ga dajati, dokler vam tega ne svetuje otrokov zdravnik. Otroku morate dajati zdravilo po zdravnikovih navodilih, tudi če se otrok dobro počuti.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, o katerih poročajo pri zdravilu Orkambi in pri ivakaftorju samem (ena od učinkovin zdravila Orkambi), so navedeni v nadaljevanju in se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Orkambi.

Resni neželeni učinki zdravila Orkambi vključujejo zvišano raven jetrnih encimov v krvi, poškodbo jeter in poslabšanje prejšnje hude bolezni jeter. Poslabšanje delovanja jeter lahko povzroči smrt. Ti resni neželeni učinki so občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov).

Nemudoma obvestite otrokovega zdravnika, če se pri otroku pojavi:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali očesnih beločnic,
- izguba apetita,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- zmedenost,
- temen urin.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- kašelj z izmečkom,
- kongestija nosu,
- kratka sapa,
- glavobol,
- abdominalna bolečina (bolečina v trebuhu),
- driska,
- zvečana količina izmečka,

- siljenje na bruhanje (navzea),
- navadni prehlad*,
- omotica*,
- spremembe vrste bakterij v sluzi*.

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- stiskanje v prsih,
- zožitev dihalnih poti,
- kongestija obnosnih votlin*,
- zamašen nos ali nahod,
- okužbe zgornjih dihal,
- vneto žrelo,
- rdečina žrela*,
- izpuščaj,
- vetrovi,
- bruhanje,
- zvišanje encima (kreatin-fosfokinaze) v krvi,
- visoke ravni jetrnih encimov, ki jih pokaže preiskava krvi,
- neredno mesečno perilo (menstruacija) ali bolečina pri mesečnem perilu,
- bolečina v ušesu, neugodje v ušesu*,
- zvonjenje v ušesih*,
- rdečina v ušesu*,
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotice ali vrtočlavice)*,
- zatrdlina v dojki*.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- motnje menstrualnega ciklusa, vključno z odsotnostjo menstruacij ali redkimi menstruacijami, ali pogostejšimi ali močnejšimi menstrualnimi krvavitvami,
- porast krvnega tlaka,
- zamašenost ušesa*,
- vnetje dojke*,
- zvečanje prsi pri moških*,
- spremembe bradavice ali bolečina v bradavici*.

*Neželeni učinki, ki so jih opazili pri ivakaftorju samem.

Neželeni učinki pri otrocih

Neželeni učinki pri otrocih so podobni tistim pri odraslih in mladostnikih. Vendar pa so zvišane jetrne encime v krvi pogosteje ugotavljali pri mlajših otrocih kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Orkambi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli/vrečici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga vaš otrok ne uporablja več, se posvetujte z otrokovim farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orkambi

Učinkovini sta lumakaftor in ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici:

Ena vrečica vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici:

Ena vrečica vsebuje 150 mg lumakaftorja in 188 mg ivakaftorja.

Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza; premreženi natrijev karmelozat; hipromeloza acetat sukcinat; povidon (K30); in natrijev lavrilsulfat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Orkambi vsebuje natrij”).

Izgled zdravila Orkambi in vsebina pakiranja

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici so bela do belkasta zrnca.

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici so bela do belkasta zrnca.

Zrnca so na voljo v vrečicah.

- Velikost pakiranja 56 vrečic (vsebuje 4 posamezne zloženke s po 14 vrečic na zloženko).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>. Tam so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Priloga IV

Podlaga za eno dodatno podaljšanje

Podlaga za eno dodatno podaljšanje

Na podlagi podatkov, ki so postali na voljo, odkar je bilo prvič podeljeno dovoljenje za promet z zdravilom, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) meni, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravila Orkambi ostaja pozitivno, a meni, da je treba njegov varnostni profil skrbno spremljati iz naslednjih razlogov:

- V teku je obvezna študija o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS) za zdravilo Orkambi, katere cilj je oceniti dolgoročno varnost zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem (LUM/IVA) pri bolnikih s cistično fibrozo (CF). Ker je ta študija uvrščena v kategorijo 1 in bodo rezultati ključni za oceno koristi in tveganj, menimo, da je drugo podaljšanje dovoljenja za promet z zdravilom primerno.
- Na voljo so omejeni podatki o izpostavljenosti in obdobju trženja zdravila za nedavne odobritve pri pediatričnih bolnikih (starih 6-12 let in 2-5 let).
- Načrtovana je študija PAES, v kateri bo narejena primerjava napredovanja bolezni pri otrocih s CF, homozigotnih za F508del-CFTR in starih 2 do 5 let v času uvedbe zdravljenja z zdravilom Orkambi in napredovanja bolezni pri sočasni kohorti otrok s CF s podobnimi demografskimi podatki, ki niso nikoli prejeli zdravljenja z zdravilom Orkambi, poleg longitudinalne zgodovinske kohorte. Pričakujemo, da bo ta študija potrdila učinek zdravljenja z zdravilom Orkambi na klinične izide (vključno z dolgoročno varnostjo) in napredovanje bolezni in da bo potrdila trenutne domneve o učinkovitosti in varnosti.

Zato je odbor CHMP na podlagi omejenega varnostnega profila zdravila Orkambi sklenil, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v 5 letih predložiti vlogo za eno dodatno podaljšanje.