

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Età	Qawwa	Doża (kull 12-il siegħa)	
		Filghodu	Filghaxija
6 sa <12-il sena	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 pilloli	2 pilloli
12-il sena u aktar	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 pilloli	2 pilloli

Il-pazjenti jistgħu jibdwu it-trattament fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

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

Meta wiehed jinsa jieħu doża

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

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

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu Orkambi. Madankollu, meta jinbeda t-trattament f'pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha titnaqqas għal pillola waħda kuljum għall-ewwel ġimgħa tat-trattament, biex jiġi kkunsidrat l-effett ta' induzzjoni fl-istat fiss ta' lumacaftor. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara Tabella 2).

Tabella 2: Bidu tat-trattament f'pazjenti li qed jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A

Età	Qawwa	Ġimgħa 1 tat-trattament	Ġimgħa 2 'il quddiem
6 sa <12-il sena	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 pillola kuljum	Minn jum 8 'il quddiem, id-dożaġġ għandu jkun skont id-doża ta' kuljum rakkomandata
12-il sena u aktar	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg		

Jekk it-trattament titwaqqaf għal aktar minn ġimgħa u mbagħad terġa' tinbeda waqt li jkunu qed jittieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha titnaqqas għal pillola waħda kuljum għall-ewwel ġimgħa tal-bidu mill-ġdid tat-trattament (ara Tabella 2). Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif sa moderat tal-kliwi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn jew ugħali għal 30 m trattament attiv

L/min) jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

M'hemmx esperjenza dwar l-użu tal-prodott mediċinali f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), iżda l-esponiment hu mistenni li jkun oġġla milli f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Għalhekk, wara li jintiżnu r-riskji u l-benefiċċji tat-trattament, Orkambi għandu

jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, b'doża mnaqqsa (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara Tabella 3).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever

		Doża Totali ta' Kuljum			
Età	Qawwa	Moderat (Child-Pugh Klassi B)		Sever (Child-Pugh Klassi Ċ)	
		Filghodu	Filghaxija	Filghodu	Filghaxija
6 sa <12-il sena	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 pilloli	pillola waħda	pillola waħda jew inqas ta' spiss*	pillola waħda jew inqas ta' spiss*
12-il sena u aktar	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg				

* L-intervall tad-doża għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità; il-frekwenza tista' titnaqqas kemm għad-doża ta' filghodu u kemm għad-doża ta' filghaxija.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orkambi fit-tfal li jkollhom inqas minn sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Reazzjonijiet avversi_respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienu aktar komuni matul il-bidu tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor. Avvenimenti respiratorji serji ġew osservati aktar ta' spiss f'pazjenti b'percentwali mbassar ta' volum tan-nifs sfurzat 'il barra f'sekonda wahda (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) ta' <40, u jistgħu jwasslu għat-twaqqif tal-prodott mediċinali. Esperjenza klinika f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' <40 hi limitata u monitoraġġ addizzjonali ta' dawn il-pazjenti hu rakkomandat matul il-bidu tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis temporanju fl-FEV₁ ġie osservat ukoll f'xi pazjenti wara l-bidu ta' lumacaftor/ivacaftor. M'hemm l-ebda esperjenza tal-bidu tat-trattament b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom aggravament pulmonari u li jinbeda t-trattament f'pazjenti li kellhom aggravament pulmonari mhuwiex rakkomandabbli.

Effett fuq il-pressure tad-demm

Ġiet osservata żieda fil-pressure tad-demm f'xi pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-pressure tad-demm għandha tiġi mmonitorjata perġodikament fil-pazjenti kollha matul it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'mard avanzat tal-fwied

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

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

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

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

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

Depressjoni

Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluz li wiehed ikollu hsibijiet ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju) f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor, li generalment isseħħ fi żmien tliet xhur mill-bidu tat-trattament u f'pazjenti li jkollhom storja ta' disturbi psikjatriċi. F'xi każijiet, titjib fis-sintomi ġie rrapportat wara tnaqqis fid-doża jew wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-pazjenti (u min jiehu hsiebhom)

għandhom jiġu avżati dwar il-bżonn ta' monitoraġġ għal burdata ta' depressjoni, hsibijiet ta' suwiċidju, jew bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba u biex ifittxu parir mediku minnufih jekk jitfaċċaw dawn is-sintomi.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Substrati ta' CYP3A

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

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

Indutturi qawwi ta' CYP3A

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Katarretti

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

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Kontenut tas-sodjum

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

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

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

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

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor

Inibituri ta' CYP3A

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

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

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

Indutturi ta' CYP3A

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

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

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

Substrati ta' CYP3A

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

Substrati ta' P-gp

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

Substrati ta' CYP2B6 u CYP2C

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

Potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jinteragixxi mat-trasportaturi

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

OATP1B3, u tat-trasportatur ketajoniku organiku (OCT) 1 u 2. Ivacaftor mhuwiex inibitur ta' OAT1 u OAT3.

Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet potenzjalment sinifikanti ohrajn

Tabella 4 tipprovdi l-effett stabbilit jew imbassar ta' lumacaftor/ivacaftor fuq prodotti mediċinali ohrajn, jew l-effett ta' prodotti mediċinali ohrajn fuq lumacaftor/ivacaftor. L-informazzjoni rrapportata f'Tabella 4 hi miksuba l-aktar minn studji *in vitro*. Ir-rakkomandazzjonijiet ipprovduti taht "Kumment kliniku" f'Tabella 4 huma bbażati fuq studji dwar interazzjonijiet, ir-rilevanza klinika, jew l-interazzjonijiet imbassra minhabba l-passaġġi ta' tnehhija. L-interazzjonijiet li għandhom l-aktar rilevanza klinika huma elenkati l-ewwel.

Tabella 4: Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet ohrajn potenzjalment sinifikanti – rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-użu ta' lumacaftor/ivacaftor ma' prodotti mediċinali ohrajn

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

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

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
	↓ itraconazole, ketoconazole, voriconazole Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor ghandha titnaqqas għal pillola waħda kuljum għall- ewwel ġimgħa tat-trattament meta lumacaftor/ ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu dawn l-antifungali.
	↓ posaconazole Minhabba l- induzzjoni ta' UGT minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antifungali mhuwiex rakkomandat. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali tat-tip breakthrough jekk dawn il-prodotti medicinali jkunu meħtieġa. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' dawn l-antifungali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
fluconazole	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn fluconazole	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' fluconazole.
	↓ fluconazole Minhabba l- induzzjoni minn LUM; fluconazole jitneħħa primarjament permezz ta' tneħħija mill-kliwi bħala medicina mhux mibdula; madankollu, tnaqqis modest fl- esponiment ta' fluconazole ġie osservat ma' indutturi qawwija	Doża oghla ta' fluconazole tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' fluconazole, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Medicini kontra l-infjammazzjoni:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	Doża oghla ta' ibuprofen tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' ibuprofen, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Antimikobatterjali:		

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

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

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

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
	↑ jew ↓ ranitidine Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aggustament fid-doża ta' ranitidine jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' ranitidine.
Ipoglicemiċi orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8 minn LUM	Doża oghla ta' repaglinide tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' repaglinide, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

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

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

Testijiet tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal THC

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

Data limitata turi li ivacaftor u lumacaftor jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu qtugħ ta' nifs (14.0%), dijarea (11.0%), u dardir (10.2%).

Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, eż., żidiet fit-transaminases (0.5%), epatite kolestatika (0.3%) u enċefalopatija epatika (0.1%).

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji ta' 24 ġimgħa, ikkontrollati bi placebo, ta' Fażi 3 (provi 809-103 u 809-104) f'pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar u minn studju ta' 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-109), li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* huma ppreżentati f'Tabella 5 u huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Reazzjonijiet avversi osservati b'ivacaftor waħdu huma wkoll ipprovduti f'Tabella 5. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taħt il-klassifikazzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor waħdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna	Nażofaringġite*
	komuni	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju; rinite
Disturbi psikjatriċi	mhux magħruf	Depressjoni
Disturbi vaskulari	mhux komuni	Pressjoni għolja
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras, sturdament*
	mhux komuni	Enċefalopatija epatika†
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	komuni	Uġiġħ fil-widnejn*, skonfort fil-widnejn*, tinnitus*, iperimija fil-membrana timpanika*, disturb vestibulari*
	mhux komuni	kongestjoni fil-widnejn*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	komuni ħafna	Kongestjoni nażali, dispnea, sogħla produttiva, zieda fl-isputum
	komuni	Respirazzjoni anormali, uġiġħ orofaringeali, kongestjoni tas-sinus*, rinorrea, eritema tal-faringi*, bronkospazmu
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Uġiġħ addominali*, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, dijarea, nawseja
	komuni	Gass, rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni	Żidiet fil-livell ta' transaminases
	mhux komuni	Epatite kolestatika‡

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	komuni	Raxx
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	komuni	Mestrwazzjoni irregolari, dismenorrea, metrorraġija, massa fis-sider*
	mhux komuni	Menorraġija, amenorrea, polimenorrea, infjammazzjoni tas-sider*, ġinekomastija*, disturb fil-beżżula*, uġigh fil-beżżula*, oligomenorrea
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Batterji fl-isputum*
	komuni	Żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm
	mhux komuni	Żieda fil-pressure tad-demm

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

† 1 pazjent minn 738

‡ 2 pazjenti minn 738

Id-data dwar is-sigurtà minn 1,029 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* ittrattati b'lumacaftor/ivacaftor sa 96 ġimgħa addizzjonali fl-istudju rollover dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul (prova 809-105) kienu simili għall-istudji li damu 24 ġimgħa, ikkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet 0.8%, 2.0%, u 5.2%, u 0.5%, 1.9%, u 5.1% fil-pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u bi placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' transaminases kienet ta' 5.1% u 4.6% f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u f'dawk li rċew placebo, rispettivament. Seba' pazjenti li rċew lumacaftor/ivacaftor kellhom reazzjonijiet avversi serji relatati mal-fwied b'livelli għoljin ta' transaminases, li kienu jinkludu 3 b'żieda fl-istess hin tal-bilirubina totali. Wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied regħghu lura għal-linja bażi jew tjiebu b'mod sostanzjali fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienet ta' 26.3% f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' 17.0% f'pazjenti li rċew placebo. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienet aktar komuni f'pazjenti b'FEV₁ aktar baxx qabel it-trattament. Madwar tliet kwarti tal-avvenimenti bdew matul l-ewwel ġimgħa tat-trattament, u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti għaddew mingħajr interruzzjoni fid-dożagġ. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief jew moderati fis-severità, mhux serji, u ma rriżultawx fit-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Matul studju kliniku ta' Fazi 3b, open-label, li dam 24 ġimgħa (prova 809-011 [Parti B]), li sar fuq 46 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar, b'mard avanzat tal-pulmun (ppFEV₁ <40) [ppFEV₁ medju ta' 29.1 fil-linja bażi (medda: 18.3 sa 42.0)], l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta'

65.2%. Fis-sottogrupp ta' 28 pazjent li nbdew fid-doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor (2 pilloli kull 12-il siegħa), l-inċidenza kienet ta' 71.4%, u fit-18-il pazjent li nbdew fuq doża mnaqqa ta' lumacaftor/ivacaftor (1 pillola kull 12-il siegħa għal sa ġimagħtejn, u sussegwentement żdiedu għad-doża shiħa), l-inċidenza kienet ta' 55.6%. Mill-pazjenti li nbdew fuq doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor, pazjent wieħed kellu reazzjoni avversa respiratorja serja, tliet pazjenti sussegwentement kellhom id-doża tagħhom imnaqqa, u tliet pazjenti waqqfu t-trattament. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi respiratorji serji, tnaqqis fid-doża jew ta' twaqqif tat-trattament, f'pazjenti li nbdew fuq nofs doża (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet mestrwali

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' avvenimenti kombinati ta' anormalitajiet mestrwali (amenorrea, dismenorrea, menorraġġa, mestrwazzjoni irregolari, metrorraġġa, oligomenorrea, u polimenorrea) kienet ta' 9.9% fil-pazjenti nisa ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u 1.7% f'nisa ttrattati bi placebo. Dawn l-avvenimenti mestrwali seħħew aktar ta' spiss fis-sottosett ta' pazjenti nisa li kienu qed jiehdu kontraċettivi ormonali (25.0%) kontra pazjenti li ma kinux qed jiehdu kontraċettivi ormonali (3.5%) (ara sezzjoni 4.5). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief jew moderati fis-severità, u mhux serji. F'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor, madwar żewġ terzi ta' dawn ir-reazzjonijiet fiequ, u t-tul medjan kien ta' 10 ijiem.

Żieda fil-pressure tad-demm

Matul provi 809-103 u 809-104, reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-pressure tad-demm (eż., pressure għolja, żieda fil-pressure tad-demm) ġew irrappurtati f'0.9% (7/738) tal-pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u fl-ebda pazjent li rċieva l-placebo.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data dwar is-sigurtà ta' lumacaftor/ivacaftor ġiet evalwata f'46 pazjent li kellhom minn sena sa inqas minn sentejn (prova 809-122), f'60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 809-115), 161 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (provi 809-011 u 809-109) u f'194 pazjent li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'CF, li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li kienu rċiew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji kliniċi. Pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew inklużi fi provi 809-103 u 809-104.

Il-profil tas-sigurtà globali f'dawn il-pazjenti pedjatriċi hu ġeneralment konsistenti ma' dak f'pazjenti adulti. Ftit reazzjonijiet avversi magħżula huma rappurtati speċifikament fil-popolazzjoni pedjatrika.

Data dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa (prova 809-116) f'57 pazjent minn sentejn 'il fuq li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* kienu ġeneralment konsistenti mal-istudju prinċipali f'pazjenti ta' sentejn sa 5 snin (prova 809-115) li dam 24 ġimgħa u mad-data dwar is-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena.

Data dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgħa f'239 pazjent minn 6 snin 'il fuq li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* (prova 809-110) kienu

ġeneralment konsistenti mal-istudji prinċipali li damu 24 ġimgħa f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-011 u prova 809-109).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label, li sar fuq 58 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-011), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8, >5, u >3 x ULN kienet ta' 5.3%, 8.8%, u 19.3%. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN. Id-dożaġġ ta' lumacaftor/ivacaftor inżamm jew kompli b'suċċess wara l-interruzzjoni fil-pazjenti kollha li kellhom zieda fit-transaminases, hlief għal 1 pazjent li waqqaf it-trattament b'mod.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-109), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8, >5, u >3 x ULN kienu ta' 1.0%, 4.9%, u 12.6% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 2.0%, 3.0%, u 7.9% f'pazjenti ttrattati bi placebo. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN. Żewġ pazjenti fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u żewġ pazjenti fil-grupp tal-placebo waqqfu t-trattament minhabba żidiet fit-transaminases.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, open-label (prova 809-011) li sar fi 58 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 91.4), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 6.9% (4/58).

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo (prova 809-109), f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 89.8), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 18.4% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 12.9% f'pazjenti fuq il-placebo. Tnaqqis fil-ppFEV₁ fil-bidu tat-terapija ġie osservat matul diversi evalwazzjonijiet tal-ispirometrija wara d-doża. Il-bidla assoluta minn qabel id-doża 4 sa 6 sigħat wara doża kienet ta' -7.7 f'jum 1 u -1.3 f'jum 15 fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor. It-tnaqqis ta' wara d-doża għadda sa ġimgħa 16.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride fl-għaraq

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

Fi prova 809-109 (ara Effikaċja klinika u sigurtà) f'pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*-CFTR li kellhom bejn 6 sa inqas minn 12-il sena, id-differenza fit-trattament (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-bidla assoluta f'gimgha 24 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -24.9 mmol/L (P nominali < 0.0001). Id-differenza fit-trattament (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-medja tal-bidla assoluta f'jum 15 u f'gimgha 4 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -20.8 mmol/L (95% CI: -23.4, -18.2; P nominali < 0.0001).

Bidliet fl-FEV₁

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

Tnaqqis fir-rata tal-qalb

Matul l-istudji ta' Fażi 3 li damu 24 gimgha, ikkontrollati bi placebo, tnaqqis massimu fil-medja tar-rata tal-qalb ta' 6 taħbitiet kull minuta (bpm) mil-linja bażi, ġie osservat f'jum 1 u jum 15, madwar 4 sa 6 sigħat wara l-għoti tad-dożaġġ. Wara jum 15, ir-rata tal-qalb ma gietx immonitorjata fil-perjodu

wara l-ghoti tad-dożaġġ f'dawn l-istudji. Minn ġimgha 4, il-bidla fil-medja tar-rata tal-qalb fil-perjodu qabel inġhatat id-doża, varjat minn 1 sa 2 bpm taħt il-linja bażi fost pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-perċentwali ta' pazjenti b'valuri tar-rata tal-qalb ta' <50 bpm li kienu fuq it-trattament, kienet 11% għal pazjenti li rċievew lumacaftor/ivacaftor, meta mqabbla ma' 4.9% għal pazjenti li rċievew placebo.

Elettrofizjologija kardijaka

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

Prova 809-103 evalwat 549 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.1 sena) b'perċentwali ta' FEV₁ mbassar (ppFEV₁) waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.7 fil-linja bażi [medda: 31.1 sa 94.0]). Prova 809-104 evalwat 559 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.0 sena) b'ppFEV₁ waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.5 fil-linja bażi [medda: 31.3 sa 99.8]). Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus* jew li kellhom 3 jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbjet tal-ULN jew bilirubina totali ta' ≥ darbtejn tal-ULN), ġew esklużi.

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

Fiż-żewġ provi, it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'ppFEV₁ (ara Tabella 6). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien mgħaġġel fil-bidu (jum 15) u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' trattament ta' 24 ġimgha. F'jum 15, id-differenza fit-trattament bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi kienet ta' 2.51 punti perċentwali fil-provi miġbura 809-103 u 809-104 ($P<0.0001$). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-severità tal-mard, is-sess tal-persuna u r-reġjun ġeografiku. Il-provi ta' Fażi 3 ta' lumacaftor/ivacaftor kienu jinkludu 81 pazjent b'ppFEV₁ ta' <40 fil-linja bażi. Id-differenza fit-trattament f'dan is-sottogrupp kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥40. F'ġimgha 24, id-differenza fit-trattament bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi fil-provi miġbura 809-103 u 809-104 kienet ta' 3.39 punti perċentwali ($P=0.0382$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' <40, u 2.47 punti perċentwali ($P<0.0001$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥40.

Tabella 6: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 809-103 u prova 809-104*

		Prova 809-103		Prova 809-104		Miġbura (prova 809-103 u prova 809-104)	
		Plaċebo (n=184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=182)	Plaċebo (n=187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=187)	Plaċebo (n=371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=369)
Bidla assoluta f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fit-trattament	–	2.41 (P=0.0003) [†]	–	2.65 (P=0.0011) [†]	–	2.55 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-0.73 (P=0.2168)	1.68 (P=0.0051)	-0.02 (P=0.9730)	2.63 (P<0.0001)	-0.39 (P<0.3494)	2.16 (P<0.0001)
Bidla relattiva f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24 (%)	Differenza fit-trattament	–	4.15 (P=0.0028) [†]	–	4.69 (P=0.0009) [†]	–	4.4 (P<0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-0.85 (P=0.3934)	3.3 (P=0.0011)	0.16 (P=0.8793)	4.85 (P<0.0001)	-0.34 (P=0.6375)	4.1 (P<0.0001)
Bidla assoluta fil-BMI f'gimgha 24 (kg/m²)	Differenza fit-trattament	–	0.13 (P=0.1938)	–	0.36 (P<0.0001) [†]	–	0.24 (P=0.0004)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.19 (P=0.0065)	0.32 (P<0.0001)	0.07 (P=0.2892)	0.43 (P<0.0001)	0.13 (P=0.0066)	0.37 (P<0.0001)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R f'gimgha 24 (punti)	Differenza fit-trattament	–	1.5 (P=0.3569)	–	2.9 (P=0.0736)	–	2.2 (P=0.0512)
	Bidla fil-grupp innifsu	1.1 (P=0.3423)	2.6 (P=0.0295)	2.8 (P=0.0152)	5.7 (P<0.0001)	1.9 (P=0.0213)	4.1 (P<0.0001)
Proporzjon ta' pazjenti b'bidla relattiva ta' ≥5% f^{pp}FEV₁ f'gimgha 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Proporzjon ta' probabbiltà aġiet	–	1.43 (P=0.1208)	–	1.90 (P=0.0032)	–	1.66 (P=0.0013)
Numru ta' aggravamenti pulmonari sa g'imgha 24	# ta' avvenimenti (rata għal kull 48 g'imgha)	112 (1.07)	73 (0.71)	139 (1.18)	79 (0.67)	251 (1.14)	152 (0.70)
	Proporzjon ta' rata	–	0.66 (P=0.0169)	–	0.57 (P=0.0002)	–	0.61 (P<0.0001)

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

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

F'gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li baqgħu hielsa minn aggravamenti pulmonari kien oghla b'mod sinifikanti għal pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' plaċebo. FI-analizi

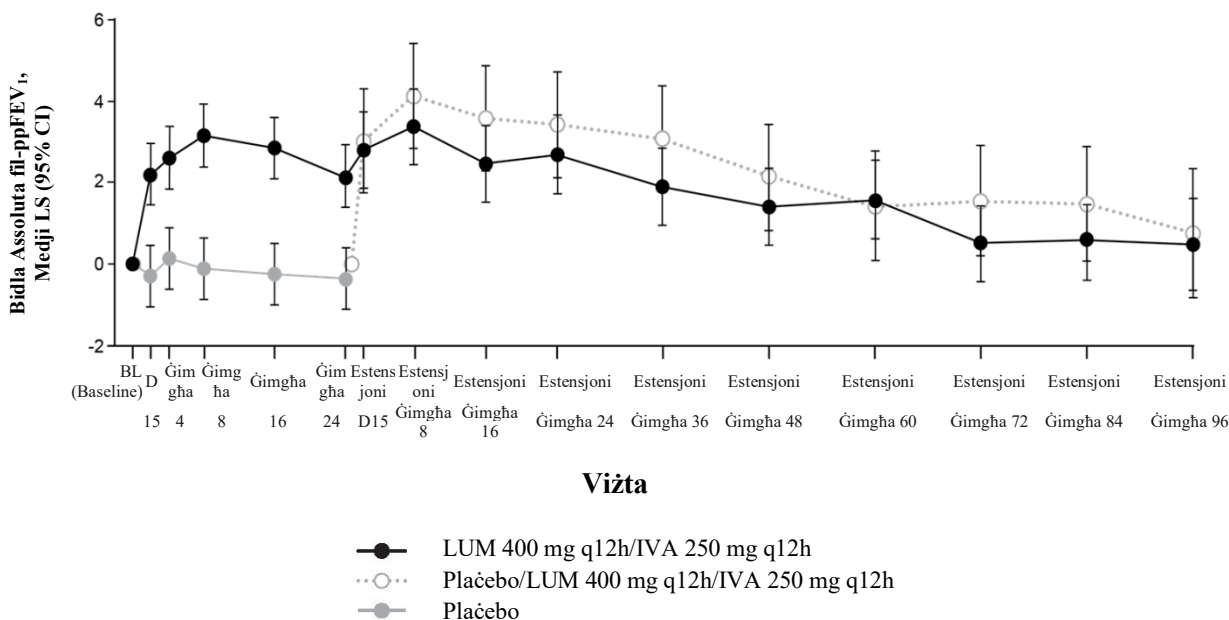
miġbura, il-proporzjon tar-rata ta' aggravamenti sa ġimġha 24 f'individwi ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h; n=369) kien ta' 0.61 ($P<0.0001$), kien 0.61, li jirrappreżenta naqqis ta' 39% meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-rata ta' avvenimenti kull sena, annwalizzata sa 48 ġimġha, kienet ta' 0.70 fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u 1.14 fil-grupp tal-plaċebo. It-trattament b'lumacaftor/ivacaftor naqqas b'mod sinifikanti r-riskju għal aggravamenti li kienu jeħtieġu trattament fl-isptar, kontra l-plaċebo b'61% (proporzjon tar-rata = 0.39, $P<0.0001$; rata ta' avvenimenti kull 48 ġimġha ta' 0.17 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.45 għal plaċebo) u naqqset l-aggravamenti li kienu jeħtieġu trattament b'antibijotiċi ġol-vini minn 56% (proporzjon tar-rata=0.44, $P<0.0001$; rata ta' każijiet kull 48 ġimġha ta' 0.25 għal lumacaftor/ivacaftor u 0.58 għal plaċebo). Dawn ir-riżultati ma ġewx ikkunsidrati li kienu statistikament sinifikanti fil-qafas tal-ġerarkija tal-ittejtjar għall-istudji individwali.

Prova rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul

Prova 809-105 kien studju ta' estensjoni rollover ta' Fażi 3, grupp parallel, multiċentriku, li sar f'pazjenti b'CF li kienu jinkludu pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar minn prova 809-103 u prova 809-104. Din il-prova ta' estensjoni giet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor. Mill-1108 pazjent li rċievew kwalunkwe trattament fi prova 809-103 jew prova 809-104, 1,029 (93%) ingħataw doża u rċievew trattament attiv (lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h jew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fi prova 809-105 għal sa 96 ġimġha addizzjonali (i.e. sa total ta' 120 ġimġha). L-analiżi primarja tal-effikaċja ta' dan l-istudju ta' estensjoni kien jinkludi *data* sa ġimġha 72 ta' prova 809-105 b'analiżi tas-sensittività li kienet tinkludi *data* sa ġimġha 96 ta' prova 809-105.

Pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-103 jew prova 809-104 urew effett li nżamm fir-rigward tal-linja bażi wara 96 ġimġha addizzjonali sa prova 809-105. Għal pazjenti li qalbu minn plaċebo għal trattament attiv, ġew osservati tibdiliet simili bħal dawk f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-103 jew prova 809-104 (ara Tabella 6). Ir-riżultati minn prova 809-105 huma ppreżentati f'Figura 1 u Tabella 7.

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



† Minn provi 809-103, 809-104 u 809-105.

Tabella 7: Effett fit-tul tal-lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-105*

	Fuq plaċebo li qalbu għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†			
Linja bażi u punt aħhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	
ppFEV ₁ fil-Linja bażi‡	60.2 (14.7)					60.5 (14.1)	
Bidla assoluta mil-linja bażi ppFEV ₁ (punti perċentwali)							
Ġimgħa ta’ estensjoni 72		(n=134) 1.5 (0.2, 2.9)	0.0254		(n=273) 0.5 (-0.4, 1.5)	0.2806	
Ġimgħa ta’ estensjoni 96		(n=75) 0.8 (-0.8, 2.3)	0.3495		(n=147) 0.5 (-0.7, 1.6)	0.4231	
Bidla relattiva mil-linja bażi ppFEV ₁ (%)							
Ġimgħa ta’ estensjoni 72		(n=134) 2.6 (0.2, 5.0)	0.0332		(n=273) 1.4 (-0.3, 3.2)	0.1074	
Ġimgħa ta’ estensjoni 96		(n=75) 1.1 (-1.7, 3.9)	0.4415		(n=147) 1.2 (-0.8, 3.3)	0.2372	
BMI fil-Linja bażi (kg/m ²)‡	20.9 (2.8)			21.5 (3.0)			
Bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI (kg/m ²)							
Ġimgħa ta’ estensjoni 72		(n=145) 0.62 (0.45, 0.79)	<0.0001		(n=289) 0.69 (0.56, 0.81)	<0.0001	
Ġimgħa ta’ estensjoni 96		(n=80) 0.76 (0.56, 0.97)	<0.0001		(n=155) 0.96 (0.81, 1.11)	<0.0001	

	Fuq placebo li qalbu għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
Linja bażi u punt aħħari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
CFQ-R fil-Linja bażi Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti)‡	70.4 (18.5)			68.3 (18.0)		
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R (punti)						
Ġimgha ta' estensjoni 72		(n=135) 3.3 (0.7, 5.9)	0.0124		(n=269) 5.7 (3.8, 7.5)	<0.0001
Ġimgha ta' estensjoni 96		(n=81) 0.5 (-2.7, 3.6)	0.7665		(n=165) 3.5 (1.3, 5.8)	0.0018
Numru ta' Aggravamenti Pulmonari (avvenimenti) *** † ***						
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.69 (0.56, 0.85)			0.65 (0.56, 0.75)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jeħtieġu rikoveru l- isptar għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.30 (0.22, 0.40)			0.24 (0.19, 0.29)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jeħtieġu antibijotici ġol-vini għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgha)		0.37 (0.29, 0.49)			0.32 (0.26, 0.38)	

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

**Għal pazjenti li komplew minn provi 809-103 u 809-104 (il-grupp tal- placebo għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 96 ġimgha. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

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

† Għal pazjenti li komplew minn provi 809-103 u 809-104 (il-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 120 ġimgha. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

‡ Il-linja bażi għall-grupp li qaleb mill-placebo għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 809-105. Il-linja bażi għall-grupp ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' provi 809-103 u 809-104.

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

Prova 809-102 kienet prova ta' Fażi 2, multicentrika, double-blind, li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, ikkontrollat bi placebo, li saret fuq 125 pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena jew aktar,

li kellhom ppFEV₁ ta' 40 - 90, inklużi, u li kellhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele waħda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li kienet imbassra li se tirriżulta fin-nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew CFTR li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro*.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena u li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 809-109 kienet studju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent b'CF, li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (età medja ta' 8.8 snin). Prova 809-109 evalwat individwi b'indiċi ta' tnehhija mill-pulmun (LCI_{2.5}) ≥7.5 fil-viżta tal-iscreening inizjali (medja ta' LCI_{2.5} 10.28 fil-linja bażi [medda: 6.55 sa 16.38]) u ppFEV₁ ≥70 fl-iscreening (medja ta' ppFEV₁ 89.8 fil-linja bażi [medda: 48.6 sa 119.6]). Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa (n=103) jew placebo (n=101) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Pazjenti li kellhom 2 testijiet jew aktar tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbiet il-ULN), jew ALT jew AST ta' >5 tal-ULN, jew bilirubina totali ta' >2 darbiet tal-ULN, ġew esklużi.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju kien il-bidla assoluta f'LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgha 24. Il-punti aħharin sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq f'jum 15 u ġimgha 4 u ġimgha 24 (ara Effetti farmakodinamiċi), il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimgha 24, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgha 24. Dawn ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 8 hawn taħt:

Tabella 8: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 809-109

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

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

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

Pazjenti b'CF li kellhom minn 6 snin 'il fuq minn prova 809-011 u prova 809-109 kienu inkluzi fi studju ta' estensjoni ta' Fażi 3, multiċentriku, u rollover (prova -809-110). Din il-prova ta' estensjoni għet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fit-tul b'lumacaftor/ivacaftor. Mill-262 pazjent li rċivew kwalunkwe trattament fi prova 809-011 jew prova 809-109, 239 (91%) irċivew doża u trattament attiv (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena rċivew lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; pazjenti li kellhom ≥ 12 il-sena rċivew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fl-istudju tal-estensjoni għal sa 96 ġimgħa addizzjonali (jigifieri, sa total ta' 120 ġimgħa) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riżultati tal-effikaċja sekondarja u r-rata ta' avvenimenti ta' aggravament pulmonari għal kull sena ta' pazjent qed jiġu ppreżentati f'Tabella 9.

Tabella 9: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-110

	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Linja bażi u punt aħhari	Medja (SD) n = 101	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD) n = 128	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
LCL_{2.5} fil-linja bażi $\ddagger^{**}$	10.26 (2.24)		10.24 (2.42)	
Bidla assoluta mil-linja bażi fl-LCL_{2.5}				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 69) -0.86 (-1.33, -0.38)		(n = 88) -0.85 (-1.25, -0.45)
	n = 101		n = 161	
BMI fil-linja bażi (kg/m²)$\ddagger$	16.55 (1.96)		16.56 (1.77)	
Bidla medja assoluta mil-linja bażi fil-BMI (kg/m²)				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 83) 2.04 (1.77, 2.31)		(n = 130) 1.78 (1.56, 1.99)
	n = 78		n = 135	
CFQ-R fil-Linja bażi Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti)$\ddagger$	77.1 (15.5)		78.5 (14.3)	
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju tas-CFQ-R (punti)				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 65) 6.6 (3.1, 10.0)		(n = 108) 7.4 (4.8, 10.0)

	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Linja bażi u punt aħhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
Numru ta' aggravamenti pulmonari (avvenimenti) (prova 809-109 FAS u ROS)[†]				
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI)		n = 96 0.30 (0.21, 0.43)		n = 103 0.45 (0.33, 0.61)
* Individwi ttrattati bil-placebo fi prova 809-109 (n=96) u li ġew meqluba fuq trattament attiv b'LUM/IVA fl-istudju ta' estensjoni (P-L/I). Individwi ttrattati b'LUM/IVA f'wiehed mill-istudji oriġinali [prova 809-011 (n=49) jew prova 809-109 (n=94)] u li komplew trattament attiv b'LUM/IVA fl-estensjoni (L/I-L/I). † Il-linja bażi għaż-żewġ gruppi (P-L/I u L/I-L/I) kienet il-linja bażi tal-prova 809-106 u l-prova 809-011 (studju oriġinali) u l-n korrispondenti tirreferi għas-sett ta' analiżi fl-istudju oriġinali. ** Is-sottostudju LCI kien jinkludi 117-il individwu fil-grupp L/I-L/I u 96 individwu fil-grupp P-L/I. † FAS = Sett Shih ta' Analizi (n=103) jinkludi individwi li rċievew L/I fil-prova 809-109 u fil-prova 809-110, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kumulattiv għal L/I; ROS = Sett ta' Rollover (n=96) jinkludi individwi li rċievew il-placebo fi prova 809-109 u L/I fi prova 809-110, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kurrenti għall-prova 809-110.				

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

Assorbiment

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

Wara l-ġħoti ta' doži multipli orali ta' ivacaftor flimkien ma' lumacaftor, l-esponiment ta' ivacaftor ġeneralment żdied mad-doża minn 150 mg kull 12-il siegħa għal 250 mg kull 12-il siegħa. L-esponiment ta' ivacaftor meta mogħti flimkien ma' lumacaftor, żdied b'madwar 3 darbiet meta mogħti ma' ikel bix-xaħam. Għalhekk, lumacaftor/ivacaftor għandu jingħata ma' ikel li jkun fih ix-xaħam

f'voluntiera b'saħħithom. Il-medjan (medda) tat- $T_{\max}$ ta' ivacaftor hu ta' madwar 4.0 sigħat (2.0; 6.0) wara li wieħed ikun kiel.

Distribuzzjoni

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

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Anzjani

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

Sess tal-persuna

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti huma simili bejn l-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika bbażat fuq analiżijiet tal-popolazzjoni (PK) kif ippreżentati f'Tabella 10

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

Grupp ta' età	Doża	Medja ta' lumacaftor (SD) AUC_{ss} (µg h/mL)	Medja ta' ivacaftor (SD) AUC_{ss} (µg h/mL)
Pazjenti li kellhom 6 sa <12-il sena	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	203 (57.4)	5.26 (3.08)
Pazjenti li kellhom minn 12 sa <18-il sena	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	241 (61.4)	3.90 (1.56)
Pazjenti li kellhom 18-il sena jew aktar	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	198 (64.8)	3.66 (2.25)

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

Lumacaftor

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

Ivacaftor

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

Sigurtà farmakologika

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

Tqala u fertilità

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

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

L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Ivacaftor ma kkawżax difetti waqt l-iżvilupp fil-frieh ta' firien tqal li nġhataw doża mill-ħalq mit-tqala sa meta welldu u l-ftim f'doża ta' 100 mg/kg/kuljum (kiseb esponimenti li kienu madwar 4 darbiet daww li nkisbu bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ta' ivacaftor ta' Orkambi abbażi tal-AUCs migbura ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu). Dożaġġi ta' aktar minn 100 mg/kg/jum irriżultaw f'indiċijiet tas-sopravivenza u tat-treddiġ li kienu 92% u 98% tal-valuri ta' kontroll, rispettivament, kif ukoll tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieh.

Annimali ġuvenili

Sejbiet ta' katarretti għew osservati f'firien ġuvenili li nġhataw doża ta' ivacaftor li kienet 0.32 darbiet tad-doża massima rakkomandata fil-bniedem, ibbażat fuq esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta mogħtija flimkien ma' lumacaftor bħala Orkambi. Il-katarretti ma għew osservati f'feti miksuba minn firien nisa ttrattati matul l-istadju tal-organogenezi tal-iżvilupp tal-fetu, fi frieh ta' firien espoosti sa ċertu punt permezz ta' inġestjoni ta' ħalib qabel il-ftim, jew fi studji dwar

tossicità minn doži ripetuti b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Lumacaftor u ivacaftor

Studji dwar tossicità minn doži ripetuti li jinvolvu l-ghoti flimkien ta' lumacaftor u ivacaftor ma wrew l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin f'termini tal-potenzjal ta' tossicitajiet addittivi u/jew sinergistiċi.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja

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

Linka tal-istampar

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru, 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru, 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas

Kull qartas fih 75 mg ta' lumacaftor u 94 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

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

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Età	Piż	Qawwa	Doża (kull 12-il siegħa)	
			Filghodu	Filghaxija
1 sa < sentejn	7 kg sa <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 qartas	1 qartas
	9 kg sa <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 qartas	1 qartas
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 qartas	1 qartas
2 sa 5 snin	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 qartas	1 qartas
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 qartas	1 qartas
6 snin u aktar	Ara l-SmPC tal-pilloli ta' Orkambi għal aktar dettalji			

Il-pazjenti jistgħu jibdwu it-trattament fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

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

Meta wiehed jinsa jieħu doża

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

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

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ meta inibituri ta' CYP3A jinbdew f'pazjenti li attwalment ikunu qed jieħdu Orkambi. Madankollu, meta jinbeda t-trattament f'pazjenti li jkun qad jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha titnaqqas għal qartas wiehed darba iva u darba le għall-ewwel ġimgħa ta' trattament, biex jiġi kkunsidrat l-effett ta' induzzjoni fl-istat fiss ta' lumacaftor. Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara Tabella 2).

Tabella 2: Bidu tat-trattament f'pazjenti li qed jieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A:

Età	Piż	Qawwa	Ġimgħa 1 tat- trattament	Ġimgħa 2 'il quddiem
1 sa < sentejn	7 kg sa <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 qartas gurnata iva u gurnata le, jiġifieri Jum 1, 3, 5, 7.	Minn jum 8 'il quddiem, id- dożaġġ għandu jkun skont id-doża ta' kuljum rakkomandata
	9 kg sa <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
2 sa 5 snin	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
6 snin u aktar	Ara l-SmPC tal-pilloli ta' Orkambi għal aktar dettalji			

Jekk it-trattament jitwaqqaf għal aktar minn ġimgħa u mbagħad terġa' tinbeda waqt li jkun qad jittieħdu inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża għandha titnaqqas għal qartas wiehed darba iva u darba

le għall-ewwel ġimgħa tal-bidu mill-ġdid tat-trattament (ara Tabella 2). Wara dan il-perjodu, id-doża rakkomandata ta' kuljum għandha titkompla (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

Għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever (ara Tabella 3).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever

Età	Piż	Qawwa	Moderat (Child-Pugh Klassi B)		Sever (Child-Pugh Klassi C)	
			Filgħodu	Filgħaxija	Filgħodu	Filgħaxija
1 sa < sentejn	7 kg sa <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	Qartas wiehed ta' granijiet orali kuljum	Qartas wiehed ta' granijiet orali gurnata iva u gurnata le	Qartas wiehed ta' granijiet orali kuljum jew inqas frekwenti*	L-ebda doża
	9 kg sa <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				
2 sa 5 snin	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				

* L-intervall tad-dożagġ għandu jiġi modifikat skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Orkambi fit-tfal li jkollhom inqas minn sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

Il-kontenut sħiħ ta' kull qartas ta' granijiet għandu jithallat ma' kuċċarina (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età u t-taħlita għandha tiġi kkunsmata kompletament. Xi eżempji ta' ikel artab jew likwidu jinkludu purè tal-frott jew ħxejjex, jogurt bit-togħma, zalza tat-tuffieħ, ilma, ħalib, ħalib tas-sider, formula tat-trabi jew meraq. L-ikel jew il-likwidu għandu jkun fit-temperatura tal-

kamra jew f'temperatura iktar baxxa. Ladarba jkun thallat, intwera li l-prodott hu stabbli għal siegħa u għalhekk għandu jiġi iġestit matul dan il-perjodu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienu aktar komuni matul il-bidu tat-terapija b'lumacaftor/ivacaftor. Avvenimenti respiratorji serji ġew osservati aktar ta' spiss f'pazjenti b'percentwali mbassar ta' volum tan-nifs sfurzati 'il barra f'sekonda waħda (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) ta' < 40, u jistgħu jwasslu għat-twaqqif tal-prodott mediċinali. Esperjenza klinika f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' < 40 hi limitata u monitoraġġ addizzjonali ta' dawn il-pazjenti hu rakkomandat matul il-bidu tat-terapija (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis temporanju fl-FEV₁ ġie osservat ukoll f'xi pazjenti wara l-bidu ta' lumacaftor/ivacaftor. M'hemm l-ebda esperjenza tal-bidu tat-trattament b'lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li jkollhom aggravament pulmonari u li jinbeda t-trattament f'pazjenti li kellhom aggravament pulmonari mhuwiex rakkomandabbli.

Effett fuq il-pressure tad-demem

Ġiet osservata żieda fil-pressure tad-demem f'xi pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor. Il-pressure tad-demem għandha tiġi mmonitorjata perjodikament fil-pazjenti kollha matul it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti b'mard avanzat tal-fwied

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

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Transaminases għoljin ġew irrappurtati b'mod komuni f'pazjenti b'CF li jkunu qed jirċievu lumacaftor/ivacaftor. F'xi każijiet, dawn iż-żidiet kienu assoċjati ma' żidiet fl-istess hin tal-bilirubina

totali fis-serum. Żidiet fit-transaminases ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli f'pazjenti adulti. Fost koorti pedjatriċi ta' etajiet differenti, ġew osservati żidiet fit-transaminases b'mod aktar frekwenti fil-pazjenti li kellhom bejn sentejn u 5 snin milli f'dawk li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (ara sezzjoni 4.8).

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

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

Depressjoni

Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluż li wiehed ikollu hsibijiet ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju) f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor, li ġeneralment issehh fi żmien tliet xhur mill-bidu tat-trattament u f'pazjenti li jkollhom storja ta' disturbi psikjatriċi. F'xi każijiet, titjib fis-sintomi ġie rrappurtat wara tnaqqis fid-doża jew wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-pazjenti (u min jiehu hsiebhom) għandhom jiġu avżati dwar il-bżonn ta' monitoraġġ għal burdata ta' depressjoni, hsibijiet ta' suwiċidju, jew bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba u biex ifittxu parir mediku minnufih jekk jitfaċċaw dawn is-sintomi.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Substrati ta' CYP3A

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

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

Indutturi qawwija ta' CYP3A

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Katarretti

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

Pazjenti wara trapijant tal-organi

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

Kontenut tas-sodium

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

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

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

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

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw lumacaftor/ivacaftor

Inibituri ta' CYP3A

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

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

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

Indutturi ta' CYP3A

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

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

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

Substrati ta' CYP3A

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

Substrati ta' P-gp

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

Substrati ta' CYP2B6 u CYP2C

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

Potenzjal għal lumacaftor/ivacaftor li jinteraġixxi mat-trasportaturi

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

Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet potenzjalment sinifikanti oħrajn

Tabella 4 tipprovdi l-effett stabbilit jew imbassar ta' lumacaftor/ivacaftor fuq prodotti mediċinali oħrajn, jew l-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq lumacaftor/ivacaftor. L-informazzjoni rrapportata f'Tabella 4 hi miksuba l-aktar minn studji *in vitro*. Ir-rakkomandazzjonijiet ipprovduti taht "Kumment kliniku" f'Tabella 4 huma bbażati fuq studji dwar interazzjonijiet, ir-rilevanza klinika, jew l-interazzjonijiet imbassra minhabba l-passaġġi ta' tneħħija. L-interazzjonijiet li għandhom l-aktar rilevanza klinika huma elenkati l-ewwel.

Tabella 4: Interazzjonijiet stabbiliti u interazzjonijiet oħrajn potenzjalment sinifikanti – rakkomandazzjonijiet dwar id-doża għall-użu ta' lumacaftor/ivacaftor ma' prodotti mediċinali oħrajn

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

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
fexofenadine	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ fexofenadine Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aġġustament fid-doża ta' fexofenadine jista' jkun mehtieg biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' fexofenadine.
Antibijotiċi:		
clarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn clarithromycin, telithromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta clarithromycin jew telithromycin jinbdeu f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycin, telithromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor għandha titnaqqas għal qartas wiehed ġurnata iva u ġurnata le għall-ewwel ġimgha tat-trattament meta lumacaftor/ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu clarithromycin jew telithromycin. Alternattiva għal dawn l-antibijotiċi, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' clarithromycin u telithromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn erythromycin	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' erythromycin.
	↓ erythromycin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Alternattiva għal erythromycin, bħal azithromycin, għandha tiġi kkunsidrata. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' erythromycin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Mediċini kontra l-konvulżjoni:		

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn dawn il-medicini kontra l- konvulzjoni	
	↓ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-medicini kontra l-konvulzjoni mhuwiex rakkomandat. L-esponimenti ta' ivacaftor u l-medicina kontra l-konvulzjoni jistghu jitnaqqsu b'mod sinifikanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja taż-żewġ sustanzi attivi
Antifungali:		
itraconazole*, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn dawn l-antifungali	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta dawn l-antifungali jinbdeu f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazole, ketoconazole, voriconazole Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Id-doża ta' lumacaftor/ivacaftor ghandha titnaqqas għal qartas wiehed gurnata iva u gurnata le għall-ewwel ġimgħa tat-trattament meta lumacaftor/ivacaftor jinbeda f'pazjenti li attwalment ikunu qed jiehdu dawn l-antifungali.
	↓ posaconazole Minhabba l- induzzjoni ta' UGT minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antifungali mhuwiex rakkomandat. Il-pazjenti ghandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet fungali tat-tip breakthrough jekk dawn il-medicini jkunu mehtieġa. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-antifungali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
fluconazole	↔ LUM ↑ IVA Minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A minn fluconazole	L-ebda aġġustament fid-doża ta' lumacaftor/ivacaftor mhu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' fluconazole.

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
	↓ fluconazole Minhabba l-induzzjoni minn LUM; fluconazole jitneħha primarjament permezz ta' tneħħija mill-kliewi bħala medicina mhux mibdula; madankollu, tnaqqis modest fl-esponiment ta' fluconazole ġie osservat ma' indutturi qawwija	Doża oġhla ta' fluconazole tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' fluconazole, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Medicini kontra l-infjammazzjoni:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A/2C8/2C9 minn LUM	Doża oġhla ta' ibuprofen tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' ibuprofen, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Antimikobatterjali:		
rifabutin, rifampicin*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A minn antimikobatterjali	
	↓ rifabutin Minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-antimikobatterjali mhuwiex rakkomandat. L-esponiment ta' ivacaftor se jonqos, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor. Doża oġhla ta' rifabutin tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' rifabutin, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
	↔ rifampicin, rifapentine	
Benzodiazepines:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
	↓ midazolam, triazolam Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn il-benzodiazepines mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta' midazolam u triazolam, li se jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Kontraċettivi ormonali:		
ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn	↓ ethinyl estradiol, norethindrone, u progestogens oħrajn Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/UGT minn LUM	Kontraċettivi ormonali, li jinkludu dawk orali, li jistghu jiġu injettati, użu minn fuq il-gilda, u dawk li jistghu jiġu impjantati, m'għandhomx jiġu afdati bħala li huma metodu effettiv ta' kontraċezzjoni meta jingħataw flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' kontraċettivi ormonali, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Immunosoppressanti:		
ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus (użati wara trapjant ta' organu)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' dawn l-immunosoppressanti mhuwiex rakkomandat. Lumacaftor/ivacaftor se jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-immunosoppressanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. L-użu ta' lumacaftor/ivacaftor f'pazjenti li kellhom trapjant ta' organu, ma ġiex studjat.
Inibituri tal-pompa tal-protons:		
esomeprazole, lansoprazole, omeprazole	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazole, lansoprazole, omeprazole Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C19 minn LUM	Doża ogħla ta' dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-inibituri tal-pompa tal-protons, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Mediċini li ġejjin mill-hxejjex:		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn St. John's wort	L-użu flimkien ta' lumacaftor/ivacaftor ma' St. John's wort mhuwiex rakkomandat. L-esponiment ta' ivacaftor se jonqos, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' lumacaftor/ivacaftor.
Prodotti medicinali oħrajn mogħtija fl-istess hin li għandhom rilevanza klinika		
Mediċini antiarritimiċi:		

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
digoxin	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ digoxin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Il-koncentrazzjoni fis-serum ta' digoxin għandha tigi mmonitorjata u d-doża għandha tigi ttitrata biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' digoxin.
Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ dabigatran Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Monitoraġġ kliniku xieraq għandu jintuża, meta jingħata flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor. Aġġustament fid-doża ta' dabigatran jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ warfarin Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' CYP2C9 minn LUM	Il-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) għandu jiġi mmonitorjat meta l-għoti ta' warfarin flimkien ma' lumacaftor/ivacaftor ikun meħtieġ. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l-esponiment ta' warfarin.
Antidepressanti:		
citalopram, escitalopram, sertraline	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertraline Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C19 minn LUM	Doża oġhla ta' dawn l-antidepressanti tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponimenti ta' dawn l-antidepressanti, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion Minhabba l- induzzjoni ta' CYP2B6 minn LUM	Doża oġhla ta' bupropion tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' bupropion, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.
Kortikosteroidi sistemici:		
methylprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA	

Klassi tal-prodott medicinali moghti fl- istess hin: Isem tas-sustanza attiva	Effett	Kumment kliniku
	↓ methylprednisolone, prednisone Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A minn LUM	Doża oghla ta' dawn il-kortikosteroidi sistemiċi tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l- esponimenti ta' methylprednisolone u prednisone, li jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom.
Imblokkaturi ta' H2:		
ranitidine	↔ LUM, IVA	
	↑ jew ↓ ranitidine Minhabba l- induzzjoni jew inibizzjoni potenzjali ta' P-gp	Aġġustament fid-doża ta' ranitidine jista' jkun meħtieġ biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jibdel l- esponiment ta' ranitidine.
Ipoglicemiċi orali:		
repaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinide Minhabba l- induzzjoni ta' CYP3A/2C8 minn LUM	Doża oghla ta' repaglinide tista' tkun meħtieġa biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Lumacaftor/ivacaftor jista' jnaqqas l-esponiment ta' repaglinide, li jista' jnaqqas l-effikaċja tiegħu.

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

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

Testijiet tal-awrina b'riżultati pożittivi foloz għal THC

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

Data limitata turi li ivacaftor u lumacaftor jiġu eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh

jew twaqqafx it-trattament, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni huma qtugħ ta' nifs (14.0%), dijarea (11.0%), u dardir (10.2%).

Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, eż., żidiet fit-transaminases (0.5%), epatite kolestatika (0.3%) u enċefalopatija epatika (0.1%).

Tabella b'lista ta' avvenimenti avversi

Reazzjonijiet avversi identifikati minn studji ta' 24 ġimgħa, ikkontrollati bi placebo, ta' Fażi 3 (provi 809-103 u 809-104) f'pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar u minn studju ta' 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-109), li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* huma ppreżentati f'Tabella 5 u huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Reazzjonijiet avversi osservati b'ivacaftor waħdu huma wkoll ipprovduti f'Tabella 5. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taħt il-klassifikazzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u f'pazjenti ttrattati b'ivacaftor waħdu

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	komuni ħafna	Nażofaringite*
	komuni	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju; rinite
Disturbi psikjatriċi	mhux magħruf	Depressjoni
Disturbi vaskulari	mhux komuni	Pressjoni għolja
Disturbi fis-sistema nervuża	komuni ħafna	Ugħij ta' ras, sturdament*
	mhux komuni	Enċefalopatija epatika†
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	komuni	Ugħij fil-widnejn*, skonfort fil-widnejn*, tinnitus*, iperimija fil-membrana timpanika*, disturb vestibulari*
	mhux komuni	kongestjoni fil-widnejn*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	komuni ħafna	Kongestjoni nażali, dispnea, sogħla produttiva, zieda fl-isputum

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
	komuni	Respirazzjoni anormali, uġiġh orofaringeali, kongestjoni tas-sinus *, rinorrea, eritema tal-faringi*, bronkospazmu
Disturbi gastro-intestinali	komuni ħafna	Uġiġh addominali*, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, dijarea, nawseja
	komuni	Gass, rimettar
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	komuni	Żidiet fil-livell ta' transaminases
	mhux komuni	Epatite kolestatika†
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	komuni	Raxx
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	komuni	Mestrawazzjoni irregolari, dismenorrea, metrorraġija, massa fis-sider*
	mhux komuni	Menorraġija, amenorrea, polimenorrea, infjammazzjoni tas-sider*, ġinekomastija*, disturb fil-beżżula*, uġiġh fil-beżżula*, oligomenorrea
Investigazzjonijiet	komuni ħafna	Batterji fl-isputum*
	komuni	Żieda tal-creatine phosphokinase fid-demm
	mhux komuni	Żieda fil-pressjoni tad-demm

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

† 1 pazjent minn 738

‡ 2 pazjenti minn 738

Id-data dwar is-sigurtà minn 1,029 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR* ittrattati b'lumacaftor/ivacaftor sa 96 ġimġha addizzjonali fl-istudju rollover dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul (prova 809-105) kienu simili għall-istudji li damu 24 ġimġha, ikkontrollati bi placebo (ara sezzjoni 5.1).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet 0.8%, 2.0%, u 5.2%, u 0.5%, 1.9%, u 5.1% fil-pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u bi placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' transaminases kienet ta' 5.1% u 4.6% f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u f'dawk li rċew placebo, rispettivament. Seba' pazjenti li rċew lumacaftor/ivacaftor kellhom reazzjonijiet avversi serji relatati mal-fwied b'livelli għoljin ta' transaminases, li kienu jinkludu 3 b'żieda fl-istess hin tal-bilirubina totali. Wara t-twaqqif ta' lumacaftor/ivacaftor, ir-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġġu lura għal-linja bażi jew tjebru b'mod sostanzjali fil-pazjenti kollha (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, bronkospazmu, u respirazzjoni anormali) kienet ta' 26.3% f'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' 17.0% f'pazjenti li rċew placebo. L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienet aktar komuni f'pazjenti b'FEV₁ aktar baxx qabel it-trattament. Madwar

tliet kwarti tar-reazzjonijiet avversi bdew matul l-ewwel ġimgħa ta' trattament, u fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti għaddew mingħajr interruzzjoni fid-dożaġġ. Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati fis-severità, mhux serji, u ma rriżultawx fit-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Matul studju kliniku ta' Fażi 3b, open-label, li dam 24 ġimgħa (prova 809-011 [Parti B]), li sar fuq 46 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar, b'mard avanzat tal-pulmun ($ppFEV_1 < 40$) [$ppFEV_1$ medju ta' 29.1 fil-linja bażi (medda: 18.3 sa 42.0)], l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 65.2%. Fis-sottogrupp ta' 28 pazjent li nbdew fid-doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor (2 pilloli kull 12-il siegħa), l-inċidenza kienet ta' 71.4%, u fit-18-il pazjent li nbdew fuq doża mnaqqsa ta' lumacaftor/ivacaftor (1 pillola kull 12-il siegħa għal sa ġimagħtejn, u sussegwentement żdiedu għad-doża shiħa), l-inċidenza kienet ta' 55.6%. Mill-pazjenti li nbdew fuq doża shiħa ta' lumacaftor/ivacaftor, pazjent wieħed kellu reazzjoni avversa respiratorja serja, tliet pazjenti sussegwentement kellhom id-doża tagħhom imnaqqsa, u tliet pazjenti waqqfu t-trattament. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi respiratorji serji, tnaqqis fid-doża jew ta' twaqqif tat-trattament, f'pazjenti li nbdew fuq nofs doża (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet mestrwali

Matul provi 809-103 u 809-104, l-inċidenza ta' avvenimenti kombinati ta' anormalitajiet mestrwali (amenorrea, dismenorrea, menorraġġja, mestrwazzjoni irregolari, metrorraġġja, oligomenorrea, u polimenorrea) kienet ta' 9.9% fil-pazjenti nisa ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u 1.7% f'nisa ttrattati bi placebo. Dawn l-avvenimenti mestrwali seħħew aktar ta' spiss fis-sotto-sett ta' pazjenti nisa li kienu qed jiehdu kontraċettivi ormonali (25.0%) kontra pazjenti li ma kinux qed jiehdu kontraċettivi ormonali (3.5%) (ara sezzjoni 4.5). Il-biċċa l-kbira ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief jew moderati fis-severità, u mhux serji. F'pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor, madwar żewġ terzi ta' dawn ir-reazzjonijiet fiequ, u t-tul medjan kien ta' 10 ijiem.

Żieda fil-pressure tad-demm

Matul provi 809-103 u 809-104, reazzjonijiet avversi relatati ma' żieda fil-pressure tad-demm (eż., pressjoni għolja, żieda fil-pressure tad-demm) ġew irrappurtati f'0.9% (7/738) tal-pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor u fl-ebda pazjent li rċieva l-placebo.

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data dwar is-sigurtà ta' lumacaftor/ivacaftor ġiet evalwata f'46 pazjent li kellhom minn sena sa inqas minn sentejn (prova 809-122), f'60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 809-115), 161 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (provi 809-011 u 809-109) u f'194 pazjent li kellhom bejn 12 u 17-il sena b'CF, li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li kienu rċiew lumacaftor/ivacaftor fl-istudji kliniċi. Pazjenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena ġew inklużi fi provi 809-103 u 809-104.

Il-profil tas-sigurtà globali f'dawn il-pazjenti pedjatriċi hu generalment konsistenti ma' dak f'pazjenti adulti. Ftit reazzjonijiet avversi magħżula huma rappurtati speċifikament fil-popolazzjoni pedjatrika.

Data dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgha f'57 pazjent minn sentejn 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene *CFTR* kienu ġeneralment konsistenti mal-istudju prinċipali f'pazjenti ta' sentejn sa 5 snin (prova 809-115) li dam 24 ġimgha u mad-data dwar is-sigurtà f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena.

Data jta dwar is-sigurtà fit-tul minn studju ta' estensjoni rollover li dam 96 ġimgha f'239 pazjent minn 6 snin 'il fuq li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-ġene *CFTR* (prova 809-110) kienu ġeneralment konsistenti mal-istudju prinċipali li damu 24 ġimgha f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-011 u prova 809-109).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal pazjenti pedjatriċi li kellhom minn sena sa inqas minn 12-il sena

Reazzjonijiet avversi tal-fwied u tal-marrara

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, open-label, li sar fuq 58 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-011), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8 , >5 , u $>3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 5.3%, 8.8%, u 19.3%. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$. Id-dożagġ ta' lumacaftor/ivacaftor inżamm jew kompli b'suċċess wara l-interruzzjoni fil-pazjenti kollha li kellhom zieda fit-transaminases, hlief għal 1 pazjent li waqqaf it-trattament.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (prova 809-109), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8 , >5 , u $>3 \times \text{ULN}$ kienu ta' 1.0%, 4.9%, u 12.6% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 2.0%, 3.0%, u 7.9% f'pazjenti ttrattati bi placebo. Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$. Żewġ pazjenti fil-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor u żewġ pazjenti fil-grupp tal-placebo waqqfu t-trattament minhabba żidiet fit-transaminases.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24-ġimgha, open-label, li sar fuq 60 pazjent li kellhom minn 2 sa 5 snin (prova 809-115), l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' >8 , >5 , u $>3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 8.3% (5/60), 11.7% (7/60), u 15.0% (9/60). Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$. Tliet pazjenti waqqfu t-trattament b'lumacaftor/ivacaftor minhabba żidiet fit-transaminases.

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, open-label, li sar fuq 46 pazjent li kellhom minn sena sa inqas minn sentejn (prova 809-122), l-inċidenza tal-livelli ta' transaminases massimi (ALT jew AST) ta' >8 , >5 , u $>3 \times \text{ULN}$ kienet 2.2% (1/46), 4.3% (2/46), u 10.9% (5/46). Hadd mill-pazjenti ma kellu livelli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$. Pazjent wiehed waqqaf it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor minhabba ż-żidiet fil-livelli ta' transaminases.

Reazzjonijiet avversi respiratorji

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, open-label (prova 809-011) li sar fi 58 pazjent li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 91.4), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 6.9% (4/58).

Matul l-istudju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgha, ikkontrollat bi placebo (prova 809-109), f'pazjenti li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (medja tal-ppFEV₁ fil-linja bażi kienet ta' 89.8), l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi respiratorji kienet ta' 18.4% f'pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, u 12.9% f'pazjenti fuq il-placebo. Tnaqqis fil-ppFEV₁ fil-bidu tat-terapija ġie osservat matul diversi evalwazzjonijiet tal-ispirometrija wara d-doża. Il-bidla assoluta minn qabel id-doża 4 sa 6 sigħat wara doża kienet ta' -7.7 f'jum 1 u -1.3 f'jum 15 fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor. It-tnaqqis ta' wara d-doża għadda sa ġimgha 16.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V**.

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride fl-għaraq

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

Fi prova 809-109 f'pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*-CFTR li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena, id-differenza fit-trattament (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-bidla assoluta f'gimgha 24 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -24.9 mmol/L (P nominali < 0.0001). Id-differenza fit-trattament (medja LS) tal-chloride fl-għaraq għall-medja tal-bidla assoluta f'jum 15 u f'gimgha 4 meta mqabbla mal-placebo kienet ta' -20.8 mmol/L (95% CI: -23.4, -18.2; P nominali < 0.0001).

Fi prova 809-115 f'pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR* li għandhom bejn sentejn u 5 snin, il-medja tal-bidla assoluta fil-grupp innifsu ta' chloride fl-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 24 kienet -31.7 mmol/L (95% CI: -35.7, -27.6). Barra minn hekk, il-bidla assoluta medja ta' chloride fl-għaraq minn gimgha 24 f'gimgha 26 wara l-perjodu ta' gimagħtejn ta' washout (biex jiġi evalwat ir-rispons mingħajr il-medicina) kienet żieda ta' 33.0 mmol/L (95% CI: 28.9, 37.1; P nominali < 0.0001), li tirrappreżenta ritorn għal-linja bażi wara l-washout tat-trattament. F'gimgha 24, 16% tat-tfal kellhom tnaqqis fil-chloride fl-għaraq għal inqas minn 60 mmol/L, u hadd taħt 30 mmol/L.

Fil-prova 809-122 f'pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del-CFTR* li kellhom minn sena sa inqas minn sentejn, it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor wera tnaqqis tal-chloride fl-għaraq f'gimgha 4 li kien sostnut sa gimgha 24. Il-bidla assoluta medja mil-linja bażi ta' chloride fl-għaraq f'gimgha 24 kienet -29.1 (13.5) mmol/L (95% CI: -34.8, -23.4). Barra minn hekk, il-bidla assoluta medja (SD) ta' chloride fl-għaraq minn gimgha 24 f'gimgha 26 wara l-perjodu ta' gimagħtejn ta' washout kienet 27.3 (11.1) mmol/L (95% CI: 22.3, 32.3). Din il-bidla tirrappreżenta ritorn lejn il-linja bażi wara l-washout tat-trattament.

Bidliet fil- FEV_1

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

Tnaqqis fir-rata tal-qalb

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

Elettrofizioloġija kardijaka

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

Prova 809-103 evalwat 549 pazjent b'CF li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.1 sena) b'perċentwali ta' FEV₁ mbassar (ppFEV₁) waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.7

fil-linja baži [medda: 31.1 sa 94.0]). Prova 809-104 evalwat 559 pazjent li kellhom 12-il sena u aktar (età medja 25.0 sena) b'ppFEV₁ waqt l-iscreening ta' bejn 40-90 (medja ta' ppFEV₁ ta' 60.5 fil-linja baži [medda: 31.3 sa 99.8]). Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus* jew li kellhom 3 jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥ 3 darbiet tal-ULN jew bilirubina totali ta' $\geq$ darbtejn tal-ULN), ġew esklużi.

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

Fiż-żewġ provi, it-trattament b'lumacaftor/ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti f'ppFEV₁ (ara Tabella 6). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien mghaġġel fil-bidu (jum 15) u kien sostnut matul il-perjodu kollu tat-trattament ta' 24 ġimgha. F'jum 15, id-differenza fit-trattament bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja baži kienet ta' 2.51 punti perċentwali fil-provi miġbura 809-103 u 809-104 ($P < 0.0001$). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-severità tal-mard, is-sess tal-persuna u r-reġjun ġeografiku. Il-provi ta' Fażi 3 ta' lumacaftor/ivacaftor kienu jinkludu 81 pazjent b'ppFEV₁ ta' < 40 fil-linja baži. Id-differenza fit-trattament f'dan is-sottogrupp kienet komparabbli ma' dik osservata f'pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥ 40 . F'ġimgha 24, id-differenza fit-trattament bejn lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg q12h u placebo għall-bidla medja assoluta (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja baži fil-provi miġbura 809-103 u 809-104 kienet ta' 3.39 punti perċentwali ($P = 0.0382$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' < 40 , u 2.47 punti perċentwali ($P < 0.0001$) għal pazjenti b'ppFEV₁ ta' ≥ 40 .

Tabella 6: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 809-103 u prova 809-104*

		Prova 809-103		Prova 809-104		Miġbura (prova 809-103 u prova 809-104)	
		Plaċebo (n=184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=182)	Plaċebo (n=187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=187)	Plaċebo (n=371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n=369)
Bidla assoluta f'ppFEV₁ f'gimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fit-trattament	–	2.41 (P = 0.0003) †	–	2.65 (P = 0.0011))†	–	2.55 (P < 0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-0.73 (P = 0.2168)	1.68 (P = 0.0051)	-0.02 (P = 0.9730)	2.63 (P < 0.0001)	-0.39 (P < 0.3494)	2.16 (P < 0.0001)
Bidla relattiva f'ppFEV₁ f'gimgha 24 (%)	Differenza fit-trattament	–	4.15 (P = 0.0028) †	–	4.69 (P = 0.0009))†	–	4.4 (P < 0.0001)
	Bidla fil-grupp innifsu	-0.85 (P = 0.3934)	3.3 (P = 0.0011)	0.16 (P = 0.8793)	4.85 (P < 0.0001)	-0.34 (P = 0.6375)	4.1 (P < 0.0001)
Bidla assoluta fil-BMI f'gimgha 24 (kg/m²)	Differenza fit-trattament	–	0.13 (P = 0.1938)	–	0.36 (P < 0.0001))†	–	0.24 (P = 0.0004)
	Bidla fil-grupp innifsu	0.19 (P = 0.0065)	0.32 (P < 0.0001)	0.07 (P = 0.2892)	0.43 (P < 0.0001)	0.13 (P = 0.0066)	0.37 (P < 0.0001)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R f'gimgha 24 (punti)	Differenza fit-trattament	–	1.5 (P = 0.3569)	–	2.9 (P = 0.0736)	–	2.2 (P = 0.0512)
	Bidla fil-grupp innifsu	1.1 (P = 0.3423)	2.6 (P = 0.0295)	2.8 (P = 0.0152)	5.7 (P < 0.0001)	1.9 (P = 0.0213)	4.1 (P < 0.0001)
Proporzjon ta' pazjenti b'bidla relattiva ta' ≥5% f'ppFEV₁ f'gimgha 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Proporzjon ta' probabbiltajiet	–	1.43 (P = 0.1208)	–	1.90 (P = 0.0032)	–	1.66 (P = 0.0013)
Numru ta' aggravamenti pulmonari sa gimgha 24	# ta' avvenimenti (rata għal kull 48 gimgha)	112 (1.07)	73 (0.71)	139 (1.18)	79 (0.67)	251 (1.14)	152 (0.70)
	Proporzjon ta' rata	–	0.66 (P = 0.0169)	–	0.57 (P = 0.0002)	–	0.61 (P < 0.0001)

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

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

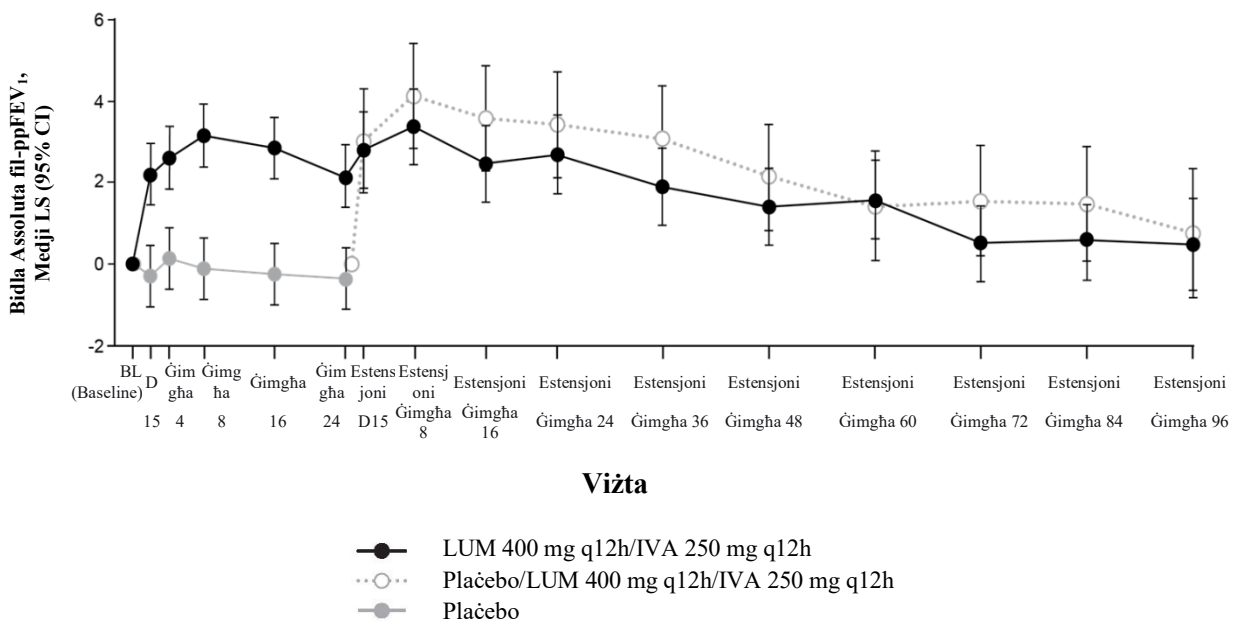
F'gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li baqgħu hielsa minn aggravamenti pulmonari kien oghla b'mod sinifikanti għal pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor meta mqabbla ma' placebo. Fl-analiżi miġbura, il-proporzjon tar-rata ta' aggravamenti sa ġimgha 24 f'individwi ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor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

Prova rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul

Prova 809-105 kien studju ta' estensjoni rollover ta' Fażi 3, grupp parallel, multiċentru, li sar f'pazjenti b'CF li kienu jinkludu pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar minn prova 809-103 u prova 809-104. Din il-Prova ta' estensjoni giet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor. Mill-1108 pazjent li rċievew kwalunkwe trattament fi prova 809-103 jew prova 809-104, 1029 (93%) ingħataw doża u rċievew trattament attiv (lumacaftor 600 mg darba kuljum/ivacaftor 250 mg q12h jew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fi prova 809-105 għal sa 96 ġimgha addizzjonali (i.e. sa total ta' 120 ġimgha). L-analiżi primarja tal-effikaċja ta' dan l-istudju ta' estensjoni kien jinkludi *data* sa ġimgha 72 ta' prova 809-105 b'analiżi tas-sensittività li kienet tinkludi *data* sa ġimgha 96 ta' prova 809-105.

Pazjenti ttrattati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-103 jew prova 809-104 urew effett li nżamm fir-rigward tal-linja bażi wara 96 ġimgha addizzjonali sa prova 809-105. Għal pazjenti li qalbu minn placebo għal trattament attiv, ġew osservati tibdiliet simili bħal daww f'pazjenti ktrattati b'lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-103 jew prova 809-104 (ara Tabella 6). Ir-riżultati minn prova 809-105 huma ppreżentati f'Figura 1 u Tabella 7.

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



† Minn provi 809-103, 809-104 u 809-105.

Tabella 7: Effett fit-tul tal-lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-105*

	Fuq plaċebo li qalbu ghal lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
Linja baži u punt ahhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
ppFEV ₁ fil-Linja baži‡	60.2 (14.7)			60.5 (14.1)		
Bidla assoluta mil-linja baži ppFEV₁ (punti percentwali)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=134) 1.5 (0.2, 2.9)	0.0254		(n=273) 0.5 (-0.4, 1.5)	0.2806
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=75) 0.8 (-0.8, 2.3)	0.3495		(n=147) 0.5 (-0.7, 1.6)	0.4231
Bidla relattiva mil-linja baži ppFEV₁ (%)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=134) 2.6 (0.2, 5.0)	0.0332		(n=273) 1.4 (-0.3, 3.2)	0.1074
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=75) 1.1 (-1.7, 3.9)	0.4415		(n=147) 1.2 (-0.8, 3.3)	0.2372
BMI fil-Linja baži (kg/m²)‡	20.9 (2.8)			21.5 (3.0)		
Bidla assoluta mil-linja baži fil-BMI (kg/m²)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=145) 0.62 (0.45, 0.79)	<0.0001		(n=289) 0.69 (0.56, 0.81)	<0.0001
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=80) 0.76 (0.56, 0.97)	<0.0001		(n=155) 0.96 (0.81, 1.11)	<0.0001

	Fuq plaċebo li qalbu għal lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n=369)†		
Linja bażi u punt ahhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Valur P
CFQ-R fil-Linja bażi Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti)‡	70.4 (18.5)			68.3 (18.0)		
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju CFQ-R (punti)						
Ġimgħa ta' estensjoni 72		(n=135) 3.3 (0.7, 5.9)	0.0124		(n=269) 5.7 (3.8, 7.5)	<0.0001
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n=81) 0.5 (-2.7, 3.6)	0.7665		(n=165) 3.5 (1.3, 5.8)	0.0018
Numru ta' aggravamenti pulmonari (avvenimenti)^{*** † ***}						
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.69 (0.56, 0.85)			0.65 (0.56, 0.75)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu rikoveru l-isptar għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.30 (0.22, 0.40)			0.24 (0.19, 0.29)	
Numru ta' avvenimenti li kienu jehtieġu antibijotiċi gol-vini għal kull sena ta' pazjent (95% CI) (rata kull 48 ġimgħa)		0.37 (0.29, 0.49)			0.32 (0.26, 0.38)	

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

**Għal pazjenti li komplew minn provi 809-103 u 809-104 (il-grupp tal- plaċebo għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 96 ġimgħa. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

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

† Għal pazjenti li komplew minn provi 809-103 u 809-104 (il-grupp ta' lumacaftor/ivacaftor għal lumacaftor/ivacaftor), l-esponiment totali kien sa 120 ġimgħa. Il-preżentazzjoni tal-grupp ta' doża ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h hi konsistenti mal-pożoloġija rakkomandata.

‡ Il-linja bażi għall-grupp li qaleb mill-plaċebo għal lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' prova 809-105. Il-linja bażi għall-grupp ta' lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h kienet il-linja bażi ta' provi 809-103 u 809-104.

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

Prova 809-102 kienet prova ta' Fażi 2, multicentrika, double-blind, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi placebo, li saret fuq 125 pazjenti b'CF li kellhom 18-il sena jew aktar, li kellhom ppFEV₁ ta' 40 - 90, inklużi, u li kellhom il-mutazzjoni *F508del* fuq allele wahda flimkien mat-tieni allele b'mutazzjoni li kienet imbassra li se tirriżulta fin-nuqqas ta' produzzjoni ta' CFTR jew CFTR li ma tirrispondix għal ivacaftor *in vitro*.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Provi f'pazjenti b'CF li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena u li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 809-109 kienet studju kliniku ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, ikkontrollat bi placebo, li sar fuq 204 pazjent b'CF, li kellhom minn 6 sa inqas minn 12-il sena (età medja ta' 8.8 snin). Prova 809-109 evalwat individwi b'indiċi ta' tnehhija mill-pulmun (LCl_{2.5}) ≥7.5 fil-viżta tal-iscreening inizjali (medja ta' LCl_{2.5} 10.28 fil-linja bażi [medda: 6.55 sa 16.38]) u ppFEV₁ ≥70 fl-iscreening (medja ta' ppFEV₁ 89.8 fil-linja bażi [medda: 48.6 sa 119.6]). Il-pazjenti rċievew jew lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa (n=103) jew placebo (n=101) flimkien mat-terapiji preskritti tagħhom għal CF. Pazjenti li kellhom 2 testijiet jew aktar tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALT, AST, AP, GGT ta' ≥3 darbiet il-ULN), jew ALT jew AST ta' >5 tal-ULN, jew bilirubina totali ta' >2 darbiet tal-ULN, ġew esklużi.

Il-punt aħhari tal-effikaċja primarju kien il-bidla assoluta f'LCl_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24. Il-punti aħharin sekondarji ewlenin kienu jinkludu l-medja tal-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq f'jum 15 u ġimgħa 4 u ġimgħa 24 (ara Effetti farmakodinamiċi), il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-BMI f'ġimgħa 24, il-bidla assoluta mil-linja bażi fid-Dominju Respiratorju CFQ-R sa ġimgħa 24. Dawn ir-riżultati huma ppreżentati f'Tabella 8 hawn taht:

Tabella 8: Sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 809-109

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

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

Il-percentwali ta' FEV₁ imbassra giet evalwata wkoll bhala punt ahhari sekondarju iehor klinikament sinifikanti. Fil-pazjenti li kienu fuq lumacaftor/ivacaftor, id-differenza tat-trattament ghall-bidla assoluta f'ppFEV₁ mil-linja bazi sa gimgha 24 kienet ta' 2.4 ($P=0.0182$).

Pazjenti b'CF li kellhom minn 6 snin 'il fuq minn prova 809-011 u prova 809-109 kienu inkluzi fi studju ta' estensjoni ta' Fazi 3, multicentriku, u rollover (prova -809-110). Din il-prova ta' estensjoni giet imfassla biex tevalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' trattament fit-tul b'lumacaftor/ivacaftor. Mill-262 pazjent li rċiew kwalunkwe trattament fi prova 809-011 jew prova 809-109, 239 (91%) irċiew doża u trattament attiv (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena rċiew lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; pazjenti li kellhom ≥ 12 il-sena rċiew lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) fl-istudju tal-estensjoni ghal sa 96 gimgha addizzjonali (jigifieri, sa total ta' 120 gimgha) (ara sezzjoni 4.8). Ir-riżultati tal-effikaċja sekondarja u r-rata ta' avvenimenti ta' aggravament pulmonari ghal kull sena ta' pazjent qed jiġu ppreżentati f'Tabella 9.

Tabella 9: Effett fit-tul ta' lumacaftor/ivacaftor fi prova 809-110

	Fuq placebo li qalbu ghal Lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Linja bazi u punt ahhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
	n = 101		n = 128	
LCI_{2.5} fil-linja bazi ‡**	10.26 (2.24)		10.24 (2.42)	
Bidla assoluta mil-linja bazi fl-LCI_{2.5}				
Gimgha ta' estensjoni 96		(n = 69) -0.86 (-1.33, -0.38)		(n = 88) -0.85 (-1.25, -0.45)
	n = 101		n = 161	
BMI fil-linja bazi (kg/m ²)‡	16.55 (1.96)		16.56 (1.77)	
Bidla medja assoluta mil-linja bazi fil-BMI (kg/m²)				
Gimgha ta' estensjoni 96		(n = 83) 2.04 (1.77, 2.31)		(n = 130) 1.78 (1.56, 1.99)
	n = 78		n = 135	
CFQ-R fil-Linja bazi Punteġġ tad-Dominju Respiratorju (punti) ‡	77.1 (15.5)		78.5 (14.3)	

	Fuq placebo li qalbu għal Lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Linja bażi u punt aħhari	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)	Medja (SD)	Medji LS (Least Squares) (95% CI)
Bidla assoluta fil-Punteġġ tad-Dominju Respiratorju tas-CFQ-R (punti)				
Ġimgħa ta' estensjoni 96		(n = 65) 6.6 (3.1, 10.0)		(n = 108) 7.4 (4.8, 10.0)
Numru ta' aggravamenti pulmonari (avvenimenti) (prova 809-109 FAS u ROS)†				
Numru ta' avvenimenti għal kull sena ta' pazjent (95% CI)		n = 96 0.30 (0.21, 0.43)		n = 103 0.45 (0.33, 0.61)

*Individwi ttrattati bil-placebo fi prova 809-109 (n=96) u li ġew meqluba fuq trattament attiva b'LUM/IVA fl-istudju ta' estensjoni (P-L/I). Individwi ttrattati b'LUM/IVA f'wieħed mill-istudji oriġinali [prova 809-011 (n=49) jew prova 809-109 (n=94)] u li komplew trattament attiva b'LUM/IVA fl-estensjoni (L/I-L/I).

‡Il-linja bażi għaż-żewġ gruppi (P-L/I u L/I-L/I) kienet il-linja bażi tal-prova 809-011 u l-prova 809-109 (studju oriġinali) u l-n korrispondenti tirreferi għas-sett ta' analiżi fl-istudju oriġinali.

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

†FAS = Sett Shih ta' Analizi (n=103) jinkludi individwi li rċewew L/I fil-prova 809-109 u fil-prova 809-110, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kumulattiv għal L/I; ROS = Sett ta' Rollover (n=96) jinkludi individwi li rċewew il-placebo fi prova 809-109 u L/I fi prova 809-110, li ġew evalwati matul il-perjodu ta' studju kurrenti għall-prova 809-110.

Prova 809-115: Studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà f'pazjenti pedjatriċi b'CF li għandhom bejn sentejn u 5 snin li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Prova 809-115 evalwat 60 pazjent li għandhom bejn sentejn u 5 snin waqt l-iscreening (età medja fil-linja bażi ta' 3.7 snin). Skont il-piż tagħhom fl-iscreening, il-pazjenti ngħataw granijiet imħallta mal-ikel kull 12-il siegħa, b'doża ta' lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granijiet għal pazjenti li jiżnu inqas minn 14-il kg (n = 19) jew lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg għal pazjenti li jiżnu 14-il kg jew iktar (n = 41), għal 24 ġimgħa flimkien mat-terapiji ta' CF preskritti tagħhom. Sabiex jiġu evalwati l-effetti mingħajr il-medicina, il-pazjenti kellha vista ta' segwitu ta' sigurtà wara l-perjodu ta' washout ta' ġimagħtejn.

Il-punti aħharin sekondarji inkludew il-bidla assoluta mil-linja bażi fil-chloride fl-għaraq f'ġimgħa 24 u l-bidla assoluta fil-chloride fl-għaraq minn ġimgħa 24 f'ġimgħa 26 (ara Effetti farmakodinamiċi) kif ukoll il-punti aħharin imniżżla f'Tabella 10. Ir-rilevanza klinika tad-daqs ta' dawn il-bidliet fi tfal li għandhom bejn sentejn u 5 snin b'fibrozi ċistika ma gietx aċċertata b'mod ċar fi trattament aktar fit-tul.

Tabella 10: Sommarju tar-riżultati sekondarji ewlenin fi prova 809-115

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

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

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

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

Prova 809-122: Studju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà f'pazjenti pedjatriċi b'CF li għandhom minn sena sa inqas minn sentejn li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Fil-Prova 809-122 Parti B, il-punt ahhari primarju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà kien evalwat f'46 pazjent fuq perjodu ta' 24 ġimgha (età medja fil-linja bażi ta' 18.1-il xahar). Il-punti ahharin sekondarji evalwati kienu l-farmakokinetika u l-bidla assoluta mil-linja bażi tal-chloride fl-għaraq f'gimgha 24 (ara Effetti farmakodinamiċi). Skont il-piż tagħhom fl-iscreening, il-pazjenti ngħataw granijiet imħallta mal-ikel kull 12-il siegħa għal 24 ġimgha, b'doża ta' lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg granijiet (pazjenti li jiżnu minn 7 kg sa <9 kg) jew lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granijiet (pazjenti li jiżnu minn 9 kg sa <14 kg) jew lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg granijiet (pazjenti li jiżnu ≥14 kg), flimkien mat-terapija ta' CF preskritti tagħhom. Sabiex jiġu evalwati l-effetti mingħajr il-medicina, il-pazjenti kellhom viżta ta' segwitu ta' sigurtà wara l-perjodu ta' washout ta' ġimagħtejn.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment (AUC) ta' lumacaftor hu oġġla b'madwar id-doppju f'voluntiera adulti f'saħħithom meta mqabbel mal-esponiment f'pazjenti b'CF. L-esponiment ta' ivacaftor hu simili bejn voluntiera adulti b'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara dożaġġ ta' darbtejn kuljum, il-konċentrazzjonijiet ta' lumacaftor u ivacaftor fil-plażma fl-istat fiss f'individwi b'saħħithom, ġeneralment intlaħqu wara madwar 7 ijiem ta' trattament, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 1.9 għal lumacaftor. L-

esponiment ta' ivacaftor fl-istat fiss hu inqas minn dak ta' jum 1 minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' CYP3A ta' lumacaftor (ara sezzjoni 4.5).

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

Assorbiment

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

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

Distribuzzjoni

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

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

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti orali ta' lumacaftor, il-maġġoranza ta' lumacaftor (51%) jitneħħa mhux mibdul fl-ippurġar. Kien hemm tneħħija neglignibbli ta' lumacaftor fl-awrina bhala medicina mhux mibdula. Il-

half-life terminali apparenti hi ta' madwar 26 siegħa. It-tnehhija apparenti tipika, CL/F (CV), ta' lumacaftor kienet stmata li hi ta' 2.38 L/h (29.4%) għal pazjenti b'CF.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

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

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Anzjani

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

Sess tal-persuna

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti huma simili bejn l-adulti u l-popolazzjoni pedjatrika bbażat fuq analiż PK tal-popolazzjoni kif ippreżentati f'Tabella 11 hawn taħt:

Tabella 11: Medja (SD) tal-esponiment ta' lumacaftor u ivacaftor skont il-grupp ta' età

Grupp ta' età	Piż	Doża	Medja ta' lumacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·h/mL)	Medja ta' ivacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·h/mL)
Pazjenti li kellhom minn sena sa < sentejn	7 kg sa <9 kg N=1	qartas lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg kull 12-il siegħa	234	7.98
	9 kg sa <14 kg N=44	qartas lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	191 (40.6)	5.35 (1.61)
	≥14 kg N=1	qartas lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg kull 12-il siegħa	116	5.82
Pazjenti li kellhom minn sentejn sa 5 snin	<14 kg N=20	qartas lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg kull 12-il siegħa	180 (45.5)	5.92 (4.61)
	≥14 kg N=42	qartas lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg kull 12-il siegħa	217 (48.6)	5.90 (1.93)
Pazjenti li kellhom minn 6 sa <12-il sena	- N=62	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	203 (57.4)	5.26 (3.08)
Pazjenti li kellhom minn 12 sa <18-il sena	- N=98	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	241 (61.4)	3.90 (1.56)
Pazjenti li kellhom 18-il sena jew aktar	- N = 55	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg kull 12-il siegħa	198 (64.8)	3.66 (2.25)

Nota: L-esponimenti għal pazjenti ta' inqas minn 18-il sena huma minn analiżi PK tal-popolazzjoni. L-esponimenti għal pazjenti adulti huma minn analiżi mhux kompartmentali.

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

Lumacaftor

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

Ivacaftor

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

Sigurtà farmakoloġika

Ivacaftor ipproduċa effett inibitorju li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni fuq hERG (human ether-à-go-go related gene) tail currents, b'IC₁₅ ta' 5.5 µM, meta mqabbel mas-C_{max} (1.5 µM) għal ivacaftor fid-doża terapewtika għal lumacaftor/ivacaftor. Madankollu, ma ġie osservat l-ebda titwil tal-QT ikkaġunat minn ivacaftor fi studju dwar it-telemetrija fil-klieb, f'doża waħidhom sa 60 mg/kg, jew f'kejl permezz ta' ECG minn studji dwar dozi ripetuti li damu sa sena, fil-livell ta' doża ta'

60 mg/kg/kuljum fil-klieb ($C_{\max}$ wara 365 jum = 36.2 sa 47.6 μM). Ivacaftor ipproduċa żieda relatata mad-doża, iżda temporanja, fil-parametri tal-pressjoni tad-demm fil-klieb f'dożi orali wahidhom ta' sa 60 mg/kg (ara sezzjoni 5.1).

Tqala u fertilità

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

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

L-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid

Ivacaftor ma kkawżax difetti waqt l-iżvilupp fil-frieħ ta' firien tqal li nġhataw doża mill-ħalq mit-tqala sa meta welldu u l-ftim f'doża ta' 100 mg/kg/kuljum (kiseb esponimenti li kienu madwar 4 darbiet daww li nkisbu bid-doża massima rakkomandata fil-bniedem tal-komponent ta' ivacaftor ta' Orkambi abbażi tal-AUCs miġbura ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu). Dożaġġi ta' aktar minn 100 mg/kg/jum irriżultaw f'indiċijiet tas-sopravivenza u tat-treddiġ li kienu 92% u 98% tal-valuri ta' kontroll, rispettivament, kif ukoll tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ.

Annimali ġuvenili

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

Lumacaftor u ivacaftor

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/006
EU/1/15/1059/007
EU/1/15/1059/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru, 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Novembru, 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
L-Irlanda ta' Fuq
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES) Abbażi ta' protokoll li kien hemm qbil fuqu, l-Applikant għandu jwettaq studju tal-effettività fit-tul biex jiġu mqabbla l-progressjoni tal-marda fi tfal b'CF omozigotiċi għal <i>F508del-CFTR</i> u li jkollhom bejn sena sa ħames snin meta inbeda t-trattament ta' Orkambi kontra l-progressjoni tal-marda fost koorti akkoppjata konkorrenti ta' tfal b'CF li qatt ma ġew ittrattati b'Orkambi, flimkien ma' koorti storika longitudinali.	Analizi fl-Intervall: Diċembru 2022 Rapport Finali: Diċembru 2025

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 100 mg/125 mg pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' ĠEWWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli
lumacaftor/ivacaftor

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Filghodu

Filghaxija

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

lumacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' ĠEWWA GHAL PAKKETT MULTIPLU

L-EBDA KAXXA BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

lumacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

T T L E Ħ Ġ S Ħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli

lumacaftor/ivacaftor

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Filghodu

Filghaxija

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

lumacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

56 qartas

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Erfa' hawn biex tiftaħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas

lumacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

14-il qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Istruzzjonijiet għall-Użu

Hallat il-kontenut kollu tal-qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li qiegħed f'temperatura tal-kamra jew aktar baxxa. Ikkonsmah kompletament. Użah fi żmien siegħa wara li thallat, eżatt qabel jew eżatt wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

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

Użu orali

Filgħodu

Filgħaxija

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

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/006

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet

lumacaftor/ivacaftor

Użu orali

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

56 qartas

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Erfa' hawn biex tiftaħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

14-il qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Istruzzjonijiet għall-Użu

Hallat il-kontenut kollu tal-qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li qiegħed f' temperatura tal-kamra jew aktar baxxa. Ikkonsmah kompletament. Użah fi żmien siegħa wara li thallat, eżatt qabel jew eżatt wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaham.

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

Użu orali

Filgħodu
Filghaxija

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

T T L E Ħ Ġ S Ħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/007

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet
lumacaftor/ivacaftor

Użu orali

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas

lumacaftor/ivacaftor

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

Kull qartas ta' granijiet fih 75 mg ta' lumacaftor u 94 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

56 qartas

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Erfa' hawn biex tiftaħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/15/1059/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas

lumacaftor/ivacaftor

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

Kull qartas ta' granijiet fih 75 mg ta' lumacaftor u 94 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet

14-il qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Istruzzjonijiet għall-Użu

Hallat il-kontenut kollu tal-qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li qiegħed f'temperatura tal-kamra jew aktar baxxa. Ikkonsmah kompletament. Użah fi żmien siegħa wara li thallat, eżatt qabel jew eżatt wara ikla jew snack li jkun fiha x-xaħam.

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

Użu orali

Filgħodu

Filgħaxija

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

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/008

13. NUMRU TAL-LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet

lumacaftor/ivacaftor

Użu orali

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

lumacaftor/ivacaftor

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Orkambi

Tihux Orkambi

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluż hsibijiet u mġiba ta' suwiċidju) fil-pazjenti waqt li kienu qed jieħdu Orkambi, u ġeneralment bdiet tidher fi żmien l-ewwel tliet xhur tat-trattament. Kellem lil tabib minnufih jekk inti (jew xi hadd li qed jieħu din il-medicina) ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sintomi: burdata ta' dwejjaq jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali jew hsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek, li jistgħu jkunu sinjali ta' depressjoni.

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

Ġiet osservata **zieda fil-pressjoni tad-demem** f'xi pazjenti ttrattati b'Orkambi. It-tabib tieghek jista' jimmonitorja l-pressjoni tad-demem tieghek matul it-trattament b'Orkambi.

Anormalità tal-lenti tal-għajnejk (katarretti) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista, ġiet osservata f'xi tfal u adolexxenti ttrattati b'Orkambi u ivacaftor waħidhom (wiehed mill-komponenti ta' Orkambi). It-tabib tieghek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-għajnejk qabel u matul it-trattament b'Orkambi.

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

Tfal taht is-6 snin

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

Medicini oħra u Orkambi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

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

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

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

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

Tqala u treddigh

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

Ivacaftor u lumacaftor jiġu eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Jekk qed tippjana biex tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu Orkambi. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Orkambi fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu Orkambi

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

Doża rakkomandata

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

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

Età	Pilloli	Doża	
		Filgħodu	Filgħaxija
6 sa <12-il sena	Orkambi 100 mg/125 mg	2 pilloli	2 pilloli
12-il sena u aktar	Orkambi 200 mg/125 mg	2 pilloli	2 pilloli

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

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

- **Problemi moderati tal-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal żewġ pilloli filgħodu u pillola waħda filgħaxija
- **Problemi serji fil-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal pillola waħda filgħodu u pillola waħda filgħaxija. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas il-frekwenza tal-ġhoti abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabilità.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

Jekk tiehu Orkambi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Orkambi

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

Jekk tieqaf tiehu Orkambi

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Depressjoni

Sinjali ta' din jinkludu burdata ta' dwejjaq jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji oħra

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

- Sogħla bl-isputum
- Kongestjoni nażali
- Qtuġh ta' nifs
- Uġiħ ta' ras
- Uġiħ ta' żaqq (uġiħ fl-istonku)
- Dijarea

- Żieda fl-isputum
- Dardir
- Riĥ komuni*
- Sturdament*
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus*

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw 1 minn kull 100 persuna)

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

*Effetti sekondarji li ġew osservati għal ivacaftor biss.

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Orkambi

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Orkambi

Is-sustanzi attivi huma lumacaftor u ivacaftor.

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

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

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

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

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

Kif jidher Orkambi u l-kontenut tal-pakkett

Orkambi 100 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Orkambi 200 mg/125 mg pilloli miksija b'rita

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
L-Irlanda ta' Fuq
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas
Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas
Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas
lumacaftor/ivacaftor

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Orkambi u għalxiex jintuża

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

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

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

Tużax Orkambi

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

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

Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluzi hsi bijiet u mġiba ta' suwiċidju) fil-pazjenti waqt li kienu qed jiehdu Orkambi, u ġeneralment bdiet tidher fi żmien l-ewwel tliet xhur tat-trattament. Kellem lil tabib minnufih jekk inti (jew xi hadd li qed jiehu din il-medicina) ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi: burdata ta' dwejjajk jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali jew hsi bijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek, li jistgħu jkunu sinjali ta' depressjoni.

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

Ġiet osservata **żieda fil-pressure tad-demmm** f'xi pazjenti ttrattati b'Orkambi. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jimmonitorja l-pressure tad-demmm tat-tifel/tifla tiegħek matul it-trattament b'Orkambi.

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

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

Tfal taħt is-sena

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

Medicini oħra u Orkambi

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

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

- Medicini antibijotiċi (jintużaw għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali) pereżempju: telithromycin, clarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentine, erythromycin
- Medicini kontra l-konvulżjonijiet (jintużaw għat-trattament ta' aċċessjonijiet [aċċessjonijiet epilettiċi]) pereżempju: phenobarbital, carbamazepine, phenytoin

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

Orkambi fih is-sodium

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

3. Kif għandek tagħti Orkambi

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

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

Doża rakkomandata

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

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

Età	Piż	Prodott	Doża	
			Filgħdou	Filgħaija
Sena sa <sentejn	7 kg sa <9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas	1 qartas	1 qartas
	9 kg sa <14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas	1 qartas	1 qartas
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas	1 qartas	1 qartas
Sentejn sa 5 snin	<14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas	1 qartas	1 qartas
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas	1 qartas	1 qartas

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

- **Problemi moderati tal-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal qartas wieħed kuljum filgħodu u qartas wieħed gurnata iva u gurnata filgħaxija.
- **Problemi serji fil-fwied:** id-doża tista' titnaqqas għal qartas wieħed kuljum, jew inqas frekwenti, filgħodu. L-ebda doża m'għandha tingħata filgħaxija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Orkambi huwa għal użu orali.

Kull qartas hu biex jintuża darba biss.

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

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

- Żomm il-qartas bil-granijiet bis-sinjal minn fejn taqta' fin-naħa ta' fuq.

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

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

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

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

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

Jekk tinsa tagħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek

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

Jekk tieqaf tagħti Orkambi lit-tifel/tifla tiegħek

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Ghid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek immedjatament jekk hu/hi jkollhom kwalunkwe minn dawn:

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

Depressjoni

Sinjali ta' din jinkludu burdata ta' dwejjaq jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji ohra

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

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

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

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

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

- Periods mhux normali, li jinkludu l-assenza ta' mestrwazzjoni jew mestrwazzjoni mhux frekwenti, jew hrug ta' demm mestrwali aktar frekwenti jew aktar intensi mis-soltu
- Żieda fil-pressjoni tad-demm
- Kongestjoni fil-widnejn*

- Infjammazzjoni tas-sider*
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel*
- Tibdil jew uġiħ fil-beżżula*

*Effetti sekondarji li ġew osservati għal ivacaftor biss.

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen Orkambi

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Orkambi

Is-sustanzi attivi huma lumacaftor u ivacaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granijiet f'qartas:

Kull qartas fih 75 mg ta' lumacaftor u 94 mg ta' ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granijiet f'qartas:

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

Orkambi 150 mg/188 mg granijiet f'qartas:

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

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

Kif jidher Orkambi u l-kontenut tal-pakkett

Orkambi granijiet huma ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz.

Il-granijiet jiġu fi qartas.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
L-Irlanda ta' Fuq
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia
Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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