

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lumakaftoru (*lumacaftorum*) a 125 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lumakaftoru (*lumacaftorum*) a 125 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

Ružové tablety oválneho tvaru (rozmery 14 × 7,6 × 4,9 mm) s potlačou „1V125“ čiernym atramentom na jednej strane.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

Ružové tablety oválneho tvaru (rozmery 14 × 8,4 × 6,8 mm) s potlačou „2V125“ čiernym atramentom na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Orkambi tablety sú indikované na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Orkambi tablety majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti mutácie *F508del* na oboch alelách génu *CFTR*.

Dávkovanie

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie u pacientov vo veku 6 rokov a starších

Vek	Sila	Dávka (každých 12 hodín)	
		Ráno	Večer
6 až < 12 rokov	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablety	2 tablety
12 rokov a starší	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablety	2 tablety

Pacienti môžu začať liečbu ktorýkoľvek deň v týždni.

Tento liek sa má užívať s jedlom obsahujúcim tuky. Jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuky sa má konzumovať tesne pred alebo tesne po užití lieku (pozri časť 5.2).

Vynechaná dávka

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od vynechanej dávky, plánovaná dávka sa má užiť s jedlom obsahujúcim tuky. Ak uplynulo viac ako 6 hodín, pacientovi má byť povedané, aby počkal do nasledujúcej pravidelnej dávky. Dvojitá dávka sa nemá užívať ako náhrada za vynechanú dávku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov, ktorí začínajú používať inhibítory CYP3A, ak súbežne užívajú Orkambi. Ak ale liečbu začínajú užívať pacienti užívajúci silné inhibítory CYP3A, má sa dávka znížiť na jednu tabletu denne v prvom týždni liečby, aby sa zohľadnil indukčný účinok lumakaftoru v ustálenom stave. Následne po tomto období sa má pokračovať v užívaní odporúčanej dennej dávky (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Začatie liečby u pacientov užívajúcich silné inhibítory CYP3A

Vek	Sila	1. týždeň liečby	Od 2. týždňa
6 až < 12 rokov	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 tableta denne	Od 8. dňa má byť dávkovanie nastavené na odporúčanú dennú dávku.
12 rokov a starší	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg		

Ak sa liečba preruší na viac ako jeden týždeň a potom obnoví, kým pacient užíva silné inhibítory CYP3A, dávka sa má znížiť na jednu tabletu denne v prvom týždni po opätovnom začatí liečby (pozri tabuľku 2). Následne po tomto období sa má pokračovať v užívaní odporúčanej dennej dávky (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa odporúča znížená dávka.

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním tohto lieku u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), ale predpokladá sa vyššia expozícia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Po zvážení rizík a prínosov liečby sa preto má Orkambi u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou v zníženej dávke (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravu dávky u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene pozri v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Úprava dávky odporúčaná u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene

Vek	Sila	Celková denná dávka			
		Stredne závažná (Childova-Pughova trieda B)		Závažná (Childova-Pughova trieda C)	
		Ráno	Večer	Ráno	Večer
6 až < 12 rokov	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablety	1 tableta	1 tableta alebo menej často*	1 tableta alebo menej často*
12 rokov a starší	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg				

* Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti; frekvencia podania sa môže znížiť aj pri rannej aj pri večernej dávke.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Orkambi u detí mladších ako 1 rok neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacientom má byť odporúčané prehĺtať tablety vcelku. Pacienti nemajú tablety žuvať, lámať ani rozpúšťať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor nie je účinný u pacientov s CF, ktorí majú mutáciu *F508del* na jednej alele plus druhú alelu s mutáciou predpovedajúcou nedostatok produkcie CFTR alebo *in vitro* nereaguje na ivakaftor (pozri časť 5.1).

Pacienti s CF, ktorí majú mutáciu vrátkovania (trieda III) v géne *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor nebol študovaný u pacientov s CF, ktorí majú mutáciu vrátkovania (trieda III) v géne *CFTR* na jednej alele, s alebo bez mutácie *F508del* na druhej alele. Keďže expozícia ivakaftoru je pri podávaní v kombinácii s lumakaftorom veľmi významne znížená, nemá sa kombinácia lumakaftor/ivakaftor u týchto pacientov používať.

Respiračné nežiaduce reakcie

Respiračné nežiaduce reakcie (napr. hrudný dyskomfort, bronchospazmus, dyspnoe a zmenené dýchanie) boli častejšie na začiatku liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Závažné respiračné príhody boli častejšie pozorované u pacientov s hodnotou úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) < 40, a môžu viesť k ukončeniu podávania lieku. Klinické skúsenosti u pacientov s ppFEV₁ < 40 sú obmedzené a v priebehu začiatku liečby sa odporúča ďalšie sledovanie týchto pacientov (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bol tiež pozorovaný prechodný pokles hodnoty FEV₁ po začatí liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Nie sú žiadne skúsenosti so začatím liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov s pľúcnou exacerbáciou a preto začatie liečby u pacientov s pľúcnou exacerbáciou nie je vhodné.

Vplyv na krvný tlak

U niektorých pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom bol pozorovaný zvýšený krvný tlak. Počas liečby by sa mal krvný tlak pravidelne sledovať u všetkých pacientov (pozri časť 4.8).

Pacienti s pokročilým ochorením pečene

U pacientov s CF môžu byť prítomné abnormality pečenevej funkcie, zahŕňajúce pokročilé ochorenie pečene. U pacientov s pokročilým ochorením pečene bolo hlásené zhoršenie funkcie pečene. U pacientov s CF s pre-existujúcou cirhózou pečene s portálnou hypertenziou, ktorí užívajú lumakaftor/ivakaftor, bola hlásená dekompenzácia funkcie pečene, vrátane zlyhania pečene vedúceho k úmrtiu. Lumakaftor/ivakaftor sa má používať s opatnosťou u pacientov s pokročilým ochorením pečene a iba ak sa predpokladá, že prínosy prevážia nad rizikami. Ak je lumakaftor/ivakaftor používaný u týchto pacientov, majú byť pozorne sledovaní po začatí liečby a dávka má byť znížená (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Zvýšené hodnoty transamináz boli často hlásené u pacientov s CF užívajúcich lumakaftor/ivakaftor. V niektorých prípadoch boli tieto elevácie spojené so súčasnou eleváciou celkového bilirubínu v sére. Zvýšené hodnoty transamináz sa pozorovali častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.8).

Pretože nemôže byť vylúčená asociácia s poškodením pečene, je pred začatím liečby lumakaftorom/ivakaftorom každé 3 mesiace počas prvého roka liečby a následne raz ročne odporúčané vykonanie funkčných pečenevých testov (ALT, AST a bilirubín). U pacientov so zvýšenými hodnotami ALT, AST alebo bilirubínu v anamnéze sa má zväziť častejšie monitorovanie.

V prípade významného zvýšenia hodnôt ALT alebo AST, s alebo bez elevácie bilirubínu (ALT alebo AST > 5 x horná hranica normy [*the upper limit of normal* - ULN] alebo ALT alebo AST > 3 x ULN s bilirubínom > 2 x ULN a/alebo klinické prejavy žltacky), sa má podávanie lumakaftoru/ivakaftoru prerušiť a majú sa vykonávať laboratórne testy, kým sa abnormality nevyriešia. Má sa vykonať dôsledné vyšetrenie možných príčin a pacienti majú byť pozorne sledovaní s ohľadom na klinickú progresiu. Následne po vyriešení zvýšených hodnôt transamináz majú byť zvážené prínosy a riziká podávania (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Depresia

U pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky alebo prerušení liečby pozorovalo zlepšenie príznakov. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na nutnosť sledovať výskyt depresívnej nálady, samovražedných myšlienok alebo nezvyčajných zmien správania a v prípade prítomnosti týchto príznakov okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Liekové interakcie

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silný induktor CYP3A. Súbežné používanie so senzitívnymi substrátmi CYP3A alebo substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Hormonálna antikoncepcia zahŕňajúca formu perorálnu, injekčnú, transdermálnu a implantačnú, nemá byť považovaná za spoľahlivú pri súbežnom podávaní Orkambi (pozri časť 4.5).

Silné induktory CYP3A

Ivakaftor je substrátom CYP3A4 a CYP3A5. Preto súbežné používanie so silnými induktormi CYP3A (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa neodporúča (pozri bod 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť sa odporúča pri používaní lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Katarakta

U pediatrických pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a monoterapiou ivakaftorom boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako je používanie kortikosteroidov a expozícia ožiareniu), možné riziko pripísateľné ivakaftoru nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3). U pediatrických pacientov, ktorí začali liečbu lumakaftorom/ivakaftorom, sú odporúčané základné a následné oftalmologické vyšetrenia.

Pacienti po transplantácii orgánov

Lumakaftor/ivakaftor sa neskúmal u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pozri časť 4.5 pre interakcie s imunosupresívami.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe expozície a indikovaných dávok sa profil liekových interakcií považuje za rovnaký pre všetky sily a liekové formy.

Lumakaftor je silný induktor CYP3A a ivakaftor je slabý inhibítor CYP3A, ak sú podané v monoterapii. Pri súbežnom používaní je riziko, že iné lieky ovplyvnia lumakaftor/ivakaftor a tiež, že lumakaftor/ivakaftor ovplyvní iné lieky.

Potenciál iných liekov ovplyvniť lumakaftor/ivakaftor

Inhibitory CYP3A

Súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, nemalo vplyv na expozíciu lumakaftoru, ale zvýšilo expozíciu ivakaftoru 4,3-násobne. Kvôli indukčnému vplyvu lumakaftoru na CYP3A v ustálenom stave sa neočakáva, že by čistá expozícia ivakaftoru pri

súbežnom podávaní s inhibítorom CYP3A prekročila čistú expozíciu pri podaní bez lumakaftoru v dávke 150 mg každých 12 hodín, čo je schválená dávka ivakaftoru pri monoterapii.

U pacientov, ktorí začali užívať inhibítory CYP3A a súbežne užívajú lumakaftor/ivakaftor nie je potrebná úprava dávky. Ak však začínajú užívať lumakaftor/ivakaftor pacienti užívajúci silné inhibítory CYP3A, dávka má byť upravená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri používaní so stredne silnými alebo slabými inhibítory CYP3A sa neodporúča úprava dávky.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, malo minimálny účinok na expozíciu lumakaftoru, ale znížilo expozíciu ivakaftoru (AUC) o 57 %. Preto sa neodporúča súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri používaní so stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A sa neodporúča úprava dávky.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru ovplyvniť iné lieky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silný induktor CYP3A. Ivakaftor je slabý inhibítor CYP3A pri podaní v monoterapii. Ako výsledný efekt terapie lumakaftorom/ivakaftorom sa predpokladá silná indukcia CYP3A. Preto súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so substrátmi CYP3A môže znížiť expozíciu týchto substrátov (pozri časť 4.4).

Substráty P-gp

In vitro štúdie ukazujú, že lumakaftor má potenciál inhibovať aj indukovať P-gp. Okrem toho klinická štúdia s ivakaftorom v monoterapii ukázala, že ivakaftor je slabý inhibítor P-gp. Preto môže súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so substrátmi P-gp (napr. digoxínom) zmeniť expozíciu týchto substrátov.

Substráty CYP2B6 a CYP2C

Interakcie so substrátmi CYP2B6 a CYP2C sa neskúmali *in vivo*. Na základe *in vitro* štúdií sa predpokladá, že lumakaftor má potenciál indukovať CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19; avšak inhibícia CYP2C8 a CYP2C9 bola tiež pozorovaná *in vitro*. Okrem toho *in vitro* štúdie naznačujú, že ivakaftor môže inhibovať CYP2C9. Preto súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru môže zmeniť (tj. buď zvýšiť, alebo znížiť) expozíciu substrátov CYP2C8 a CYP2C9, znížiť expozíciu CYP2C19 substrátov a podstatne znížiť expozíciu substrátov CYP2B6.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru interagovať s transportérmi

In vitro experimenty preukazujú, že lumakaftor je substrát pre proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP). Súbežné podanie lieku Orkambi s liekmi, ktoré inhibujú BCRP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie lumakaftoru. Lumakaftor inhibuje transportér organického aniónu (*organic anion transporter* – OAT) 1 a 3. Lumakaftor a ivakaftor sú inhibítory BCRP. Súbežné podanie lieku Orkambi s liekmi, ktoré sú substrátmi pre transport OAT1/3 a BCRP môže zvýšiť plazmatické koncentrácie takých liekov. Lumakaftor a ivakaftor nie sú inhibítory OATP1B1, OATP1B3 a transportéra organického kationu (*organic cation transporter* – OCT) 1 a 2. Ivakaftor nie je inhibítor OAT1 a OAT3.

Overené a iné potenciálne významné interakcie

Tabuľka 4 zahŕňa overené alebo predpokladané účinky lumakaftoru/ivakaftoru na iné lieky alebo účinok iných liekov na lumakaftor/ivakaftor. Informácie uvedené v tabuľke 4 väčšinou pochádzajú z *in vitro* štúdií. Odporúčania poskytnuté v rámci „Klinického komentára“ v tabuľke 4 sú založené na interakčných štúdiách, klinickej závažnosti alebo predpokladaných interakciách vzhľadom na cesty eliminácie. Interakcie, ktoré sú klinicky najvýznamnejšie, sú uvedené ako prvé.

Tabuľka 4: Stanovené a ďalšie potenciálne významné interakcie – odporúčané dávkovanie pre použitie lumakaftoru/ivakaftoru s ďalšími liekmi

Trieda súbežne podávaného lieku: Názov účinnej látky	Účinok	Klinický komentár
Súbežne podávané lieky s najväčším klinickým významom		
Antialergiká:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast kvôli indukcii CYP3A/2C8/2C9 prostredníctvom LUM	Nie je potrebná úprava dávky montelukastu. Pri súbežnom podávaní s lumakaftorom/ivakaftorom má byť začaté vhodné klinické monitorovanie, ak je potrebné. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu montelukastu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
fexofenadín	↔ LUM, IVA	
	↑ alebo ↓ fexofenadín vzhľadom k potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Úprava dávky fexofenadínu môže byť potrebná k získaniu požadovaného klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže zmeniť expozíciu fexofenadínu.
Antibiotiká:		
klaritromycín, telitromycín	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom klaritromycínu, telitromycínu	Pri začatí liečby klaritromycínom alebo telitromycínom u pacientov užívajúcich lumakaftor/ivakaftor nie je potrebná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ klaritromycín, telitromycín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Dávka lumakaftoru/ivakaftoru má byť v prvom týždni liečby znížená na jednu tabletu denne pri začatí liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín alebo telitromycín. Je potrebné zvážiť alternatívu týchto antibiotík, ako je azitromycín. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu klaritromycínu a telitromycínu, čo môže znížiť ich účinnosť.

erytromycín	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom erytromycínu	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru pri súbežnom podávaní s erytromycínom.
	↓ erytromycín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Je potrebné zvážiť alternatívu erytromycínu, ako je azitromycín. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu erytromycínu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antikonvulzíva:		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom týchto antikonvulzív	
	↓ karbamazepín, fenobarbital, fenytoín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antikonvulzívami sa neodporúča. Expozície ivakaftoru a antikonvulzív môžu byť významne znížené, čo môže znížiť účinnosť oboch liečiv.
Antimykotiká:		
ítakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom týchto antimykotík	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru na začiatku liečby týmito antimykotikami, ak pacienti súbežne užívajú lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itakonazol, ketokonazol, vorikonazol kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Dávka lumakaftoru/ivakaftoru má byť znížená na jednu tabletu denne v prvom týždni liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov, ktorí súbežne užívajú tieto antimykotiká.
	↓ posakonazol kvôli indukcii UGT prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antimykotikami sa neodporúča. Pacienti majú byť pozorne monitorovaní kvôli prielomovým mykotickým infekciám, ak sú tieto lieky nevyhnutné. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu týchto antimykotík, čo môže znížiť ich účinnosť.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom flukonazolu	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru pri súbežnom podávaní s flukonazolom.

	↓ flukonazol kvôli indukcii prostredníctvom LUM; flukonazol je vylúčený primárne renálnou exkréciou ako nezmenené liečivo, hoci mierna redukcia expozície flukonazolu bola pozorovaná u silných induktorov	Pre žiaduci klinický efekt sú požadované vyššie dávky flukonazolu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu flukonazolu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antiflogistiká:		
ibuprofén	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofén kvôli indukcii CYP3A/2C8/2C9 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky ibuprofenu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu ibuprofenu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antimykobakteriálne liečivá:		
rifabutín, rifampicín*, rifapentín	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom antimykobakteriálnych liečiv	
	↓ rifabutín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antimykobakteriálnymi liečivami sa neodporúča. Expozícia ivakaftoru bude znížená, čo môže znížiť účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru. Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky rifabutínu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu rifabutínu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
	↔ rifampicín, rifapentín	
Benzodiazepíny:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito benzodiazepínmi sa neodporúča. Lumakaftor/ivakaftor znižuje expozíciu midazolamu a triazolamu, čo znižuje ich účinnosť.
Hormonálna antikoncepcia:		

etinylestradiol, noretindron a ďalšie progestagény	↓ etinylestradiol, noretindrón a ďalšie progestagény kvôli indukcii CYP3A/UGT prostredníctvom LUM	Hormonálna antikoncepcia, vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej a implantačnej, nemôže byť pri súbežnom podávaní s lumakaftorom/ivakaftorom považovaná za spoľahlivý spôsob antikoncepcie. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu hormonálnej antikoncepcie, čo môže znížiť jej účinnosť.
Imunosupresíva:		
cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus (používané po orgánovej transplantácii)	↔ LUM, IVA	
	↓ cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito imunosupresívami sa neodporúča. Lumakaftor/ivakaftor znižuje expozíciu imunosupresív, čo môže znížiť ich účinnosť. Použitie lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov po orgánovej transplantácii nebolo študované.
Inhibítory protónovej pumpy:		
ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol kvôli indukcii CYP3A/2C19 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt sú požadované vyššie dávky inhibítorov protónovej pumpy. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu inhibítorov protónovej pumpy, čo môže znížiť ich účinnosť.
Rastlinné prípravky:		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom ľubovníka bodkovaného	Súbežné používanie lumakaftoru/ivakaftoru s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča. Expozícia ivakaftoru sa zníži, čo môže znížiť účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru.
Ďalšie klinicky významné súbežne podávané liečivá		
Antiarytmiká:		
digoxín	↔ LUM, IVA	
	↑ alebo ↓ digoxín kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Sérová koncentrácia digoxínu má byť monitorovaná a dávka má byť titrovaná podľa žiaduceho klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu digoxínu.
Antikoagulanciá:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	

	↑ alebo ↓ dabigatran kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Pri súbežnom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru sa má použiť zodpovedajúce klinické monitorovanie. Úprava dávky dabigatranu môže byť potrebná k získaniu požadovaného klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu dabigatranu.
warfarín	↔ LUM, IVA	
	↑ alebo ↓ warfarín kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii CYP2C9 prostredníctvom LUM	Pri súbežnom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru s warfarínom má byť monitorovaná hladina medzinárodného normalizovaného pomeru (<i>international normalised ratio</i> , INR). Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu warfarínu.
Antidepresíva:		
citalopram, escitalopram, sertralín	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralín kvôli indukcii CYP3A/2C19 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky antidepresív. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu antidepresív, čo môže znížiť ich účinnosť.
bupropión	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropión kvôli indukcii CYP2B6 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky bupropiónu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu bupropiónu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Systémové kortikosteroidy:		
metylprednizolón, prednizón	↔ LUM, IVA	
	↓ metylprednizolón, prednizón kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky týchto systémových kortikosteroidov. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu systémových kortikosteroidov, čo môže znížiť ich účinnosť.
Blokátory H2:		
ranitidín	↔ LUM, IVA	
	↑ alebo ↓ ranitidín kvôli indukcii alebo inhibícii P-gp	Pre žiaduci klinický efekt môže byť potrebná zmena dávky ranitidínu. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu ranitidínu.

Perorálne antidiabetiká:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid kvôli indukcii CYP3A/2C8 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môže byť požadovaná vyššia dávka repaglinidu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu repaglinidu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Vysvetlivky: ↑ = nárast, ↓ = pokles, ↔ = bez zmeny; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor. Založené na klinických interakčných štúdiách. Všetky ostatné interakcie sú predpokladané.		

Falošne pozitívne močové testy na THC

U pacientov užívajúcich Orkambi boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na potvrdenie výsledkov sa má zvážiť alternatívna konfirmačná metóda.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití lumakaftoru/ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s lumakaftorom a ivakaftorom nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska vývoja a reprodukčnej toxicity, zatiaľ čo iba s ivakaftorom boli účinky zaznamenané v dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lumakaftoru/ivakaftoru počas gravidity, pokiaľ klinický stav matky nevyžaduje liečbu lumakaftorom/ivakaftorom.

Dojčenie

Obmedzené údaje poukazujú na to, že ivakaftor a lumakaftor sa vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch lumakaftoru a/alebo ivakaftoru na fertilitu. Lumakaftor nemal vplyv na plodnosť a indexy reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc potkanov. Ivakaftor zhoršoval plodnosť a indexy reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ivakaftor, ktorý je jedným z liečiv v Orkambi, má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ivakaftor môže spôsobiť závraty (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytujú závraty v priebehu užívania Orkambi, majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým symptómy neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú dyspnoe (14,0 %), hnačka (11,0 %) a nauzea (10,2 %).

Závažné nežiaduce účinky zahŕňajú poruchy pečene a žlčových ciest, napr. zvýšené hodnoty transamináz (0,5 %), cholestatickú hepatitídu (0,3 %) a hepatickú encefalopatiu (0,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie identifikované v 24-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 (skúšania 809-103 a 809-104) u pacientov vo veku 12 rokov a starších a v 24-týždňovej, placebom kontrolovannej štúdii u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-109), ktorí sú homozygotní nosiči pre mutáciu *F508del* v géne *CFTR* sú uvedené v tabuľke 5 a sú zoradené podľa triedy orgánových systémov, frekvencie. Pozorované nežiaduce reakcie ivakaftoru samotného sú tiež uvedené v tabuľke 5. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a ivakaftorom samotným

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	Nasofaringitída*
	časté	Infekcia horných dýchacích ciest, rinitída
Psychické poruchy	neznáme	Depresia
Poruchy ciev	menej časté	Hypertenzia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat*
	menej časté	Hepatálna encefalopatia †
Poruchy ucha a labyrintu	časté	Bolesť ucha*, ušné problémy*, tinnitus*, hyperémia tympanickej membrány*, vestibulárna porucha*
	menej časté	Kongescia ucha*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	Kongescia nosa, dyspnoe, produktívny kašeľ, zvýšené vylučovanie hlienu
	časté	Abnormálne dýchanie, orofaryngeálna bolesť, kongescia sínusov*, rinorea, faryngeálny erytém*, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	Abdominálna bolesť*, bolesť hornej časti brucha, hnačka, nevoľnosť
	časté	Nadúvanie, vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	Zvýšené hodnoty transamináz
	menej časté	Cholestatická hepatitída‡
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	Vyrážka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	Nepravidelná menštruácia, dysmenorea, metrorágia, hrčka v prsníku*
	menej časté	Menorágia, amenorea, polymenorea, zápal prsníka*, gynekomastia*, poruchy bradavky*, bolesť bradavky*, oligomenorea
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	Baktérie v spúte*
	časté	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
	menej časté	Zvýšený krvný tlak

* Nežiaduce reakcie a frekvencie pozorované u pacientov v klinických štúdiách v monoterapii ivakaftorom.

† 1 pacient zo 738

‡ 2 pacienti zo 738

Údaje o bezpečnosti u 1 029 pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR*, liečených lumakaftorom/ivakaftorom počas ďalších až 96 týždňov v dlhodobej pokračovacej štúdiu bezpečnosti a účinnosti (skúšanie 809-105) boli podobné 24-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdiu (pozri časť 5.1).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Počas skúšani 809-103 a 809-104 bola incidencia maximálnej hodnoty transaminázy (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 0,8 %, 2,0 % a 5,2 %; a 0,5 %, 1,9 % a 5,1 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, respektíve placebo. Incidencia nežiaducich reakcií spojených so zvýšenými hodnotami transamináz bola 5,1 % a 4,6 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, respektíve u pacientov s placebo. Sedem pacientov užívajúcich lumakaftor/ivakaftor malo závažné nežiaduce reakcie spojené s poruchou pečene a zvýšenými hodnotami transamináz, zahŕňajúce 3 pacientov so súbežne zvýšeným celkovým bilirubínom. Prerušenie liečby lumakaftorom/ivakaftorom u všetkých pacientov vrátilo funkčné pečenné testy na vstupnú hodnotu alebo ich zlepšilo (pozri časť 4.4).

Medzi 7 pacientmi s pre-existujúcou cirhózou a/alebo portálnou hypertenziou, ktorí užívali lumakaftor/ivakaftor v placebo kontrolovanej štúdiu fázy 3, bolo pozorované zhoršenie funkčných pečenných testov so vzostupom ALT, AST, bilirubínu a hepatickej encefalopatie u jedného pacienta. Prípado sa vyskytol do 5 dní po začatí liečby a vyriešil sa prerušením liečby lumakaftorom/ivakaftorom (pozri časť 4.4).

U pacientov s CF s pre-existujúcou cirhózou pečene s portálnou hypertenziou, ktorí boli liečení lumakaftorom/ivakaftorom, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady dekompenzácie funkcie pečene, vrátane zlyhania pečene vedúceho k úmrtiu (pozri časť 4.4).

Respiračné nežiaduce reakcie

Počas skúšani 809-103 a 809-104 bola incidencia nežiaducich reakcií dýchacej sústavy (napr. hrudný dyskomfort, dyspnoe, bronchospazmus a respiračné problémy) u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom 26,3 % v porovnaní so 17,0 % u pacientov s placebo. Incidencia týchto nežiaducich reakcií bola častejšia u pacientov s nižším FEV₁ pred liečbou. Približne tri štvrtiny týchto udalostí začali v prvom týždni liečby a u väčšiny pacientov odozneli bez prerušenia liečby. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna alebo stredne závažná, nezávažná a nevedla k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3b (skúšanie 809-011 [časť B]) u 46 pacientov vo veku 12 rokov a starších s pokročilým pľúcnym ochorením (ppFEV₁ < 40) [priemerný východiskový ppFEV₁ 29,1 (rozmedzie: 18,3 až 42,0)] bola incidencia respiračných nežiaducich reakcií 65,2 %. V podskupine 28 pacientov, u ktorých sa liečba začala celou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru (2 tablety každých 12 hodín) bola incidencia 71,4 % a u 18 pacientov, u ktorých sa liečba začala zníženou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru (1 tableta každých 12 hodín počas 2 týždňov a následne zvýšenie na celú dávku) bola incidencia 55,6 %. Medzi pacientmi, u ktorých sa liečba začala celou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru sa u jedného pacienta vyskytla závažná respiračná nežiaduca reakcia, u troch pacientov sa znižovala dávka a u troch pacientov sa liečba ukončila. Medzi pacientmi, u ktorých sa liečba začala polovičnou dávkou, sa nezaznamenali žiadne závažné respiračné nežiaduce reakcie, znižovanie dávky ani ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Abnormality menštruačného cyklu

Počas skúšani 809-103 a 809-104 bola incidencia kombinovaných abnormalít menštruačného cyklu (amenorea, dysmenorea, menorágia, nepravidelná menštruácia, metrorágia, oligomenorea a polymenorea) 9,9 % u žien liečených lumakaftorom/ivakaftorom a 1,7 % u žien s placebo. Tieto

menštruačné problémy sa vyskytovali častejšie v skupine žien, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu (25,0 %) oproti pacientkám, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívali (3,5 %) (pozri časť 4.5). Väčšina týchto reakcií bola mierna alebo stredná, nezávažná. U pacientok liečených lumakaftorom/ivakaftorom približne dve tretiny týchto reakcií odozneli a medián trvania bol 10 dní.

Zvýšený krvný tlak

V priebehu skúšani 809-103 a 809-104 boli hlásené nežiaduce reakcie spojené so zvýšením krvného tlaku (napr. hypertenzia, zvýšenie krvného tlaku) u 0,9 % (7/738) pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a neboli hlásené u žiadnych pacientov, ktorí dostávali placebo.

U pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom (priemerný východiskový tlak 114 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický), bol maximálny priemerný nárast oproti východiskovému systolickému a diastolickému krvnému tlaku 3,1 mmHg a 1,8 mmHg, v uvedenom poradí. U pacientov, ktorí dostávali placebo (priemerný východiskový tlak 114 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický), bol maximálny priemerný nárast oproti východiskovému systolickému a diastolickému krvnému tlaku 0,9 mmHg a 0,9 mmHg, v uvedenom poradí.

Podiel pacientov, ktorí mali hodnotu systolického krvného tlaku > 140 mmHg alebo diastolického krvného tlaku > 90 mmHg aspoň dvakrát, bol 3,4 % a 1,5 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,6 % a 0,5 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje lumakaftoru/ivakaftoru boli hodnotené u 46 pacientov vo veku 1 rok až menej ako 2 roky (skúšanie 809-122), u 60 pacientov vo veku 2 až 5 rokov (skúšanie 809-115), 161 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšania 809-011 a 809-109) a u 194 pacientov vo veku 12 až 17 rokov s CF, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* a ktorí užívali lumakaftor/ivakaftor v klinických štúdiách. Pacienti vo veku 12 až 17 rokov boli zahrnutí v skúšaniach 809-103 a 809-104.

Celkový bezpečnostný profil u týchto pediatrických pacientov je všeobecne zhodný s tým u dospelých pacientov. Niektoré vybrané nežiaduce liekové reakcie sú zvlášť hlásené v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti z 96-týždňovej pokračovacej predĺženej štúdie (skúšanie 809-116) s 57 pacientmi vo veku 2 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR*, boli vo všeobecnosti zhodné s údajmi z 24-týždňovej pôvodnej štúdie s pacientmi vo veku 2 až 5 rokov (skúšanie 809-115) a s údajmi o bezpečnosti u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti z 96-týždňovej pokračovacej predĺženej štúdie s 239 pacientmi vo veku 6 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR* (skúšanie 809-110), boli vo všeobecnosti zhodné s údajmi z 24-týždňovej pôvodnej štúdie s pacientmi vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-011 a skúšanie 809-109).

Opis vybraných nežiaducich reakcií u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 u 58 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-011) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 %, a 19,3 %. Žiaden pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN.

Dávkovanie lumakaftoru/ivakaftoru bolo zachované alebo úspešne obnovené po prerušení u všetkých pacientov so zvýšenými hodnotami transamináz, okrem 1 pacienta, ktorý liečbu ukončil.

Počas 24-týždňovej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 u 204 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-109) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5, a > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % a 12,6 % u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom a 2,0 %, 3,0 %, a 7,9 % u pacientov liečených placebom. Žiaden pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN. Dvaja pacienti v skupine s lumakaftorom/ivakaftorom a dvaja pacienti v skupine s placebom prerušili liečbu kvôli zvýšeným hodnotám transamináz.

Respiračné nežiaduce reakcie

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-011) u 58 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerná hodnota ppFEV₁ bola 91,4) bola incidencia respiračných nežiaducich reakcií 6,9 % (4/58).

Počas 24-týždňovej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-109) u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerná hodnota ppFEV₁ bola 89,8) bola incidencia respiračných nežiaducich reakcií 18,4 % u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom a 12,9 % u pacientov s placebom. Po začatí liečby bol pozorovaný pokles v hodnote ppFEV₁ pri meraní spirometrie po podaní. Absolútna zmena medzi hodnotou pred podaním a hodnotou 4 až 6 hodín po podaní bola -7,7 v 1. dni a -1,3 v 15. dni u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom. Pokles po podaní odoznel do 16. týždňa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre predávkovanie lumakaftorom/ivakaftorom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili vo zvýšenej incidencii $\geq 5\%$ v období podávania supratherapeutickej dávky v porovnaní s terapeutickou dávkou boli bolesť hlavy, generalizovaná vyrážka a zvýšené hodnoty transamináz.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX30

Mechanizmus účinku

Proteín CFTR je chloridový kanál prítomný na povrchu epitelových buniek vo viacerých orgánoch. Mutácia *F508del* vplyva na proteín CFTR viacerými spôsobmi, primárne zapríčinením defektu bunkového spracovania a transportu, ktorý znižuje množstvo CFTR na bunkovom povrchu. Malé množstvo *F508del*-CFTR, ktoré sa dostane na bunkový povrch, má malú schopnosť otvárať kanál (porucha vrátkovania). Lumakaftor je korektor CFTR, ktorý účinkuje priamo na mutáciu *F508del*-CFTR za účelom zlepšenia bunkového spracovania a transportu, čím zvyšuje množstvo funkčného CFTR na bunkovom povrchu. Ivakaftor je potenciátor CFTR, ktorý uľahčuje zvýšenie transportu chloridov potencovaním schopnosti otvárať kanál (alebo vrátkovania) proteínu CFTR na bunkovom povrchu. Kombinovaným efektom lumakaftoru a ivakaftoru je zvýšenie množstva a funkcie *F508del*-CFTR na bunkovom povrchu vedúce k zvýšeniu transportu chloridov. Presný

spôsob, akým lumakafktor zlepšuje bunkové spracovanie a transport F508del-CFTR, a ivakafktor potencuje F508del-CFTR, nie je známy.

Farmakodynamické účinky

Účinky na chloridy v pote

Zmeny chloridov v pote ako odpoveď na lumakafktor samotný alebo v kombinácii s ivakafktorom boli hodnotené v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy 2 u pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších. V tomto skúšaní 10 pacienti (homozygotní nosiči mutácie *F508del-CFTR*) dokončili užívanie lumakaftoru samotného v dávke 400 mg každých 12 hod po dobu 28 dní nasledované pridaním ivakaftoru 250 mg každých 12 hod po dobu 28 dní a 25 pacienti (homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del*) dokončili užívanie placeba. Rozdiel medzi liečbou samotným lumakafktorom 400 mg každých 12 hod a placebom, hodnotený ako stredná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 28. deň, bol štatisticky významný -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Rozdiel medzi liečbou kombináciou lumakafktor 400 mg/ivakafktor 250 mg každých 12 hod a placebom, hodnotený ako stredná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 56. deň, bol štatisticky významný -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

V skúšaní 809-109 (pozri_Klinická účinnosť a bezpečnosť) u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR*, bol rozdiel v liečbe (priemer stanovený metódou najmenších štvorcov) v chloridoch v pote ako priemer absolútnej zmeny v 24. týždni v porovnaní s placebom -24,9 mmol/l (nominálna P hodnota < 0,0001). Rozdiel v liečbe (priemer stanovený metódou najmenších štvorcov) v chloridoch v pote ako priemer absolútnej zmeny v 15. dni a v 4. týždni v porovnaní s placebom bol -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; nominálna P hodnota < 0,0001).

Zmeny v FEV₁

Zmeny v ppFEV₁ v odpovedi na lumakafktor samostatne alebo v kombinácii s ivakafktorom boli tiež hodnotené v dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní fázy 2 u pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších. Rozdiel medzi liečbou lumakafktorom 400 mg každých 12 hodín samotným a placebom, hodnotený ako stredná absolútna zmena ppFEV₁, bol -4,6 percentuálnych bodov (95 % CI: -9,6; 0,4) od východiskového stavu do 28. dňa, 4,2 percentuálnych bodov (95 % CI: -1,3; 9,7) od východiskového stavu do 56. dňa a 7,7 percentuálnych bodov (95 % CI: 2,6; 12,8; štatisticky významné) odo dňa 28. až 56. dňa (po pridaní ivakaftoru k lumakaftorovej monoterapii).

Zníženie tepovej frekvencie

V priebehu 24 týždňov trvajúcich, placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 bol pozorovaný maximálny pokles priemernej srdcovej frekvencie o 6 úderov za minútu (*beats per minute*, bpm) od východiskovej úrovne v 1. a 15. deň, približne 4 až 6 hodín po podaní. V období po 15. dni nebol srdcový tep po podaní v týchto štúdiách sledovaný. Od 4. týždňa bola zmena priemernej tepovej frekvencie pred podaním v rozmedzí od 1 do 2 bpm pod východiskovú úroveň u pacientov liečených lumakafktorom/ivakafktorom. Percento pacientov s hodnotami srdcovej frekvencie < 50 bpm počas liečby bolo 11 % u pacientov, ktorí dostávali lumakafktor/ivakafktor, v porovnaní so 4,9 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Počas klinickej štúdie s lumakaftorom 600 mg jedenkrát denne/ivakaftorom 250 mg každých 12 hodín a lumakaftorom 1 000 mg jedenkrát denne /ivakaftorom 450 mg každých 12 hodín, ktorá dôkladne hodnotila QT sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny QTc intervalu alebo krvného tlaku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšania u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v géne CFTR

Účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov s CF, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR* bola hodnotená v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s 1 108 klinicky stabilnými pacientmi s CF, z ktorých 737 pacientov bolo randomizovaných k užívaniu lumakaftoru/ivakaftoru. Pacienti v oboch skúšaniach boli randomizovaní v pomere 1:1:1 a dostávali lumakaftor 600 mg jedenkrát denne/ivakaftor 250 mg každých 12 hod, lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod alebo placebo. Pacienti užívali študovaný liek s jedlom obsahujúcim tuky po dobu 24 týždňov navyše k predpísanej terapii CF (napr. bronchodilatátory, inhalačné antibiotiká, dornáza alfa a hypertonický roztok chloridu sodného). Pacienti z týchto skúšaní boli vhodní k zaradeniu do zaslepenej predĺženej štúdie.

Skúšanie 809-103 hodnotilo 549 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 25,1 rokov) s percentom predpokladaného FEV₁ (ppFEV₁) pri skríningu medzi 40 - 90 (stredná hodnota na začiatku štúdie ppFEV₁ 60,7 [rozmedzie: od 31,1 do 94,0]). Skúšanie 809-104 hodnotilo 559 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 25,0 rokov) s ppFEV₁ pri skríningu medzi 40 - 90 (stredný ppFEV₁ na počiatku 60,5 [rozmedzie: od 31,3 do 99,8]). Pacienti s anamnézou kolonizácie organizmami ako *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus* alebo ktorí mali 3 alebo viac abnormálnych funkčných pečeňových testov (ALT, AST, AP, GGT \geq 3-násobok ULN alebo celkový bilirubín \geq 2-násobok ULN) boli vyradení.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v obidvoch štúdiách bola absolútna zmena ppFEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni. Ďalšie premenné účinnosti, ktoré boli zahrnuté, sú relatívna zmena ppFEV₁ od východiskovej hodnoty, absolútna zmena BMI od východiskovej hodnoty, absolútna zmena respiračnej domény dotazníku CFQ-R od východiskovej hodnoty, podiel pacientov, ktorí dosiahli \geq 5 % relatívnej zmeny od východiskovej hodnoty ppFEV₁ v 24. týždni a množstvo pulmonálnych exacerbácií (zahŕňajúcich tie, ktoré vyžadovali hospitalizáciu alebo intravenóznú antibiotickú terapiu) do 24. týždňa.

V obidvoch skúšaniach viedla liečba lumakaftorom/ivakaftorom k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV₁ (tabuľka 6). Stredné zlepšenie ppFEV₁ bolo prudké na začiatku (15. deň) a udržalo sa po celú dobu 24-týždňovej liečby. V 15. dni bol rozdiel medzi liečbou lumakaftorom 400 mg/ivakaftorom 250 mg každých 12 hod a placebom v strednej absolútnej zmene (95 % CI) ppFEV₁ od východiskovej hodnoty 2,51 percentuálnych bodov združených skúšaní 809-103 a 809-104 ($P < 0,0001$). Zlepšenie v ppFEV₁ bolo pozorované bez ohľadu na vek, závažnosť ochorenia, pohlavie a zemepisný región. Fáza 3 skúšania lumakaftoru/ivakaftoru zahŕňala 81 pacientov s ppFEV₁ $<$ 40 na začiatku štúdie. Rozdiel v liečbe v tejto podskupine bol porovnateľný s podskupinou pacientov s ppFEV₁ \geq 40. V 24. týždni bol rozdiel medzi liečbou lumakaftorom 400 mg/ivakaftorom 250 mg každých 12 hod a placebom v strednej absolútnej zmene (95 % CI) ppFEV₁ od východiskovej hodnoty v združených skúšaniach 809-103 a 809-104 3,39 percentuálnych bodov ($P = 0,0382$) pre pacientov s ppFEV₁ $<$ 40 a 2,47 percentuálnych bodov ($P < 0,0001$) pre pacientov s ppFEV₁ \geq 40.

Tabuľka 6: Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkov v skúšaní 809-103 a skúšaní 809-104*

		Skúšanie 809-103		Skúšanie 809-104		Združené (skúšanie 809-103 a skúšanie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 369)
Absolútna zmena v ppFEV₁ v 24. týždni (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Rozdiel v rámci skupiny	-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)
Relatívna zmena v ppFEV₁ v 24. týždni (%)	Rozdiel v liečbe	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Rozdiel v rámci skupiny	-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)
Absolútna zmena v BMI v 24. týždni (kg/m²)	Rozdiel v liečbe	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Rozdiel v rámci skupiny	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)
Absolútna zmena v CFQ-R respiračnej domény Skóre v 24. týždni (body)	Rozdiel v liečbe	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Rozdiel v rámci skupiny	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)
Podiel pacientov s ≥ 5 % relatívnym rozdielom v ppFEV₁ v 24. týždni	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Pomer šancí	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Počet pulmonálnych exacerbácií počas 24 týždňov	Počet príhod (pomerný výskyt za 48 týždňov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatívne riziko	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*V každej štúdiu bolo vykonané hierarchické testovanie v rámci každej aktívnej liečebnej skupiny na primárne a sekundárne koncové ukazovatele oproti placebo; pri každom kroku, $P \leq$ každé a všetky predchádzajúce testy tiež spĺňali túto hodnotu významnosti, ktorá bola požadovaná.

[†]Ukazovatele štatistickej významnosti sa potvrdili v hierarchickom testovaní.

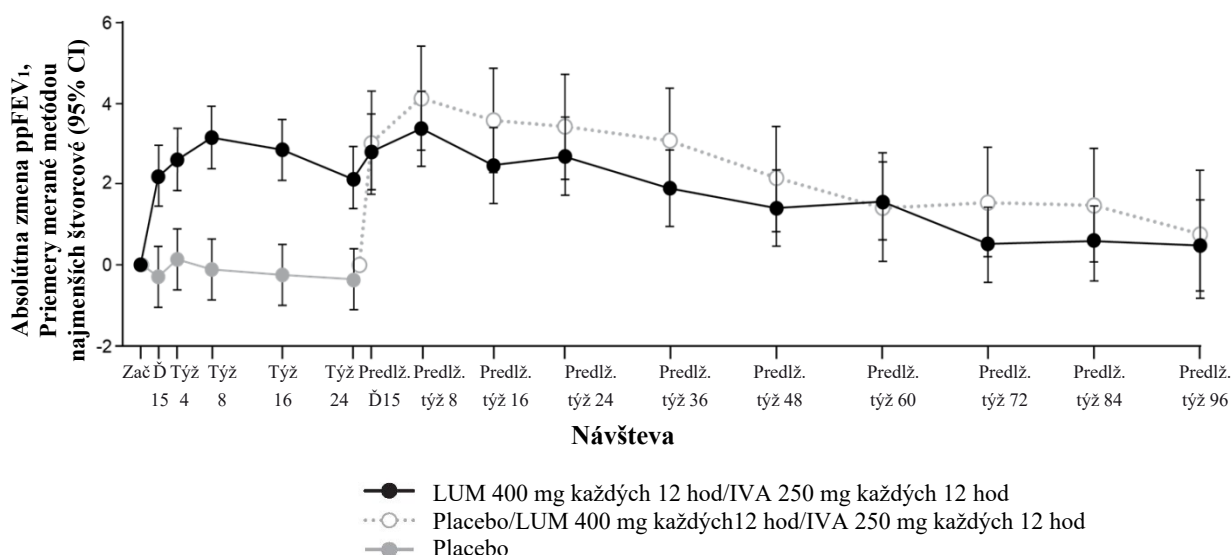
V 24. týždni bol podiel pacientov bez pulmonálnej exacerbácie významne vyšší pre pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom v porovnaní s placebom. V združenej analýze bolo relatívne riziko exacerbácie počas 24 týždňov u jedincov liečených lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hod; n = 369) 0,61 (P < 0,0001), predstavujúce relatívne zníženie o 39 % oproti placebo. Počet prípadov za rok, anualizovaného do 48 týždňov bol 0,70 v skupine s lumakaftorom/ivakaftorom a 1,14 v skupine s placebom. Liečba lumakaftorom/ivakaftorom významne znížila riziko exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu oproti placebo o 61 % (relatívne riziko = 0,39; P < 0,0001; počet prípadov za 48 týždňov 0,17 pre lumakaftor/ivakaftor a 0,45 pre placebo) a znížila exacerbácie vyžadujúce liečbu intravenóznymi antibiotikami o 56 % (relatívne riziko = 0,44; P < 0,0001; počet prípadov za 48 týždňov 0,25 pre lumakaftor/ivakaftor a 0,58 pre placebo). Tieto výsledky neboli považované za štatisticky významné v rámci hierarchických testov jednotlivých štúdií.

Dlhodobé pokračovacie skúšanie bezpečnosti a účinnosti

Skúšanie 809-105 bola multicentrická, pokračovacia, predĺžená štúdia fázy 3 s paralelnými skupinami pre pacientov s CF, ktorá zahŕňala pacientov vo veku 12 rokov a starších zo skúšania 809-103 a skúšania 809-104. Toto predĺžené skúšanie bola navrhnuté za účelom zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť dlhodobej liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Z 1 108 pacientov, ktorí dostali akúkoľvek liečbu v skúšaní 809-103 alebo 809-104, dostávalo 1 029 (93 %) pacientov dávku a aktívnu liečbu (lumakaftor 600 mg raz denne/ivakaftor 250 mg každých 12 hod alebo lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod) v skúšaní 809-105 počas ďalších až 96 týždňov (t.j. celkovo až 120 týždňov). Primárna analýza účinnosti tejto predĺzenej štúdie zahŕňala údaje do týždňa 72 skúšania 809-105 a analýza senzitivity zahŕňala údaje do týždňa 96 skúšania 809-105.

Pacienti liečení lumakaftorom/ivakaftorom v skúšaní 809-103 alebo v skúšaní 809-104 preukázali účinok, ktorý bol udržiavaný s ohľadom na východiskovú hodnotu po ďalších 96 týždňoch počas skúšania 809-105. U pacientov, ktorí prešli z placeba na aktívnu liečbu boli pozorované podobné zmeny ako u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom v skúšaní 809-103 alebo skúšaní 809-104 (pozri tabuľku 6). Výsledky zo skúšania 809-105 sú zhrnuté na obrázku 1 a v tabuľke 7.

Obrázok 1. Absolútna zmena od východiskovej hodnoty v percentách predpokladaného FEV₁ pri každej návšteve†



† zo skúšaní 809-103, 809-104 a 809-105.

Tabuľka 7: Dlhodobý účinok lumakaftoru/ivakaftoru v skúšaní 809-105*

	Placebo s prechodom na lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n=176)**			lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n=369)†		
Východiskové a koncové ukazovatele	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	P hodnota	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	P hodnota
Východisková hodnota ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty ppFEV₁ (percentuálne body)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Týždeň 96 predĺženia		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relatívna zmena od východiskovej hodnoty ppFEV₁ (%)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Týždeň 96 predĺženia		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

Východiskové BMI (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolútna zmena od východiskového BMI (kg/m²)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Týždeň 96 predĺženia		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Východiskové CFQ-R skóre respiračnej domény (body)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolútna zmena CFQ-R skóre respiračnej domény (body)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Týždeň 96 predĺženia		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Počet pulmonálnych exacerbácií (udalosti) ** † ***						
Počet udalostí na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Počet udalostí vyžadujúcich hospitalizáciu na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Počet udalostí vyžadujúcich antibiotiká intravenózne na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Celkovo 82 % (421 z 516 vhodných pacientov) dokončilo 72 týždňov tejto štúdie; 42 % dokončilo 96 týždňov.

U väčšiny pacientov došlo k prerušeniu liečby z iných ako bezpečnostných dôvodov.

** Celková expozícia u pacientov prevedených zo skúšaní 809-103 a 809-104 (skupina prevedená z placebo na lumakaftor/ivakaftor) bola až 96 týždňov. Podanie lumakaftoru 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín v dávkovacej skupine je konzistentné s odporúčeným dávkovaním.

*** Počet prípadov na pacientorok bol analizovaný na 48 týždňov.

† Celková expozícia u pacientov prevedených zo skúšaní 809-103 a 809-104 (skupina pokračovala v používaní kombinácie lumakaftor/ivakaftor) bola až 120 týždňov. Podanie lumakaftoru 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín v dávkovacej skupine je konzistentné s odporúčeným dávkovaním.

‡ Za východiskové hodnoty pre skupinu prevedenú z placebo na lumakaftor 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín sa brala východisková hodnota zo skúšania 809-105. Za východiskové hodnoty pre skupinu na lumakaftore 400 mg každých 12 hodín/ivakaftore 250 mg každých 12 hodín sa brala východisková hodnota zo skúšaní 809-103 a 809-104.

Skúšanie u pacientov s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie F508del v gène CFTR

Skúšanie 809-102 bolo multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované skúšanie fázy 2 pre 125 pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších, ktorí majú ppFEV₁ od 40 do 90 vrátane, a majú mutáciu F508del na jednej alele plus druhú alelu s mutáciou predpovedajúcou nedostatok produkcie CFTR alebo CFTR, ktoré nereaguje na ivakaftor *in vitro*.

Pacienti užívali buď lumakaftor/ivakaftor (n = 62) alebo placebo (n = 63) navyše k svojej predpísanej terapii CF. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zlepšenie funkcie pľúc určené ako stredná hodnota absolútneho rozdielu ppFEV₁ medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 56. deň. Liečba lumakaftorom/ivakaftorom nemala za následok významné zlepšenie ppFEV₁ v porovnaní s placebom u pacientov s CF, heterozygotných nosičov mutácie F508del v gène CFTR (rozdiel v liečbe 0,60 [P = 0,5978]) a žiadne významné zlepšenie BMI alebo hmotnosti (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Skúšanie u pacientov s CF vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v gène CFTR

Skúšanie 809-109 bola 24-týždňová, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 3 u 204 pacientov s CF vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,8 rokov). Skúšanie 809-109 hodnotilo osoby s indexom pľúcneho klirensu (*lung clearance index*- LCI_{2,5}) $\geq 7,5$ pri skriningu pri prvej návšteve (priemer LCI_{2,5} bol 10,28 pred začiatkom liečby [rozmedzie: 6,55 až 16,38]) a ppFEV₁ ≥ 70

pri skriningu (priemer ppFEV₁ bol 89,8 pred začiatkom liečby [rozmedzie: 48,6 až 119,6]). Pacienti dostávali buď lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín (n = 103) alebo placebo (n = 101) okrem ich predpísanej liečby CF. Pacienti, ktorí mali 2 alebo viackrát vyššie hodnoty funkčných pečeňových testov (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3-krát ULN), alebo ALT alebo AST > 5-krát ULN alebo celkový bilirubín > 2-krát ULN boli vylúčení.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola absolútna zmena v LCI_{2,5} od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Sekundárny kľúčový koncový ukazovateľ zahŕňal priemer absolútnej zmeny chloridov v pote od východiskovej hodnoty do 15. dňa, 4. týždňa a 24. týždňa (pozri Farmakodynamické vlastnosti), absolútnu zmenu BMI od východiskovej hodnoty v 24. týždni, absolútnu zmenu v CFQ-R respiračnej domény od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Tieto výsledky sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkov v skúšaní 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 103)
Primárny koncový ukazovateľ			
Absolútna zmena v indexe pľúcneho klirensu (LCI_{2,5}) od východiskovej hodnoty do 24. týždňa	Rozdiel v liečbe	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Zmena v rámci skupiny	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Kľúčové sekundárne koncové body*			
Absolútna zmena v BMI v týždni 24 (kg/m²)	Rozdiel v liečbe	–	0,11 (P = 0,2522)
	Zmena v rámci skupiny	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolútna zmena v skóre CFQ-R respiračnej domény do 24. týždňa (body)	Rozdiel v liečbe	–	2,5 (P = 0,0628)
	Zmena v rámci skupiny	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Skúšanie obsahovalo kľúčový sekundárny a ďalšie sekundárne koncové ukazovatele.

Percentuálny predpoklad FEV₁ bol tiež vyhodnotený ako klinicky zmysluplný ďalší sekundárny koncový bod. U pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom bol rozdiel v liečbe pre absolútnu zmenu v ppFEV₁ od východiskovej hodnoty do 24. týždňa 2,4 (P = 0,0182).

Pacienti s CF vo veku 6 rokov a starší zo skúšania 809-011 a skúšania 809-109 boli zaradení do multicentrickej, pokračovacej predĺženej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-110). Toto predĺžené skúšanie bolo navrhnuté za účelom zhodnotenia bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Z 262 pacientov, ktorí boli liečení akoukoľvek liečbou v skúšaní 809-011 alebo v skúšaní 809-109, bolo 239 (91 %) pacientov liečených aktívnou liečbou (pacientom vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov bol podávaný lumakaftor 200 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod; pacientom vo veku ≥ 12 rokov bol podávaný lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod) v predĺženej štúdii počas ďalších až 96 týždňov (t. j. celkovo až 120 týždňov) (pozri časť 4.8). Výsledky sekundárnej účinnosti a počet prípadov pľúcnej exacerbácie na pacientorok sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Dlhodobý účinok lumakaftoru/ivakaftoru v skúšaní 809-110

	Placebo s prechodom na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n=96)*		lumakaftor/ivakaftor - lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n=143)*	
Východisková hodnota a koncový ukazovateľ	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)
	n = 101		n = 128	
Východisková hodnota LCI _{2,5} ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty LCI_{2,5}				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Východisková hodnota BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty BMI (kg/m²)				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Východisková hodnota CFQ-R‡ skóre respiračnej domény (body)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolútna zmena CFQ-R skóre respiračnej domény (body)				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Počet pulmonálnych exacerbácií (udalosti) (skúšanie 809-109 FAS a ROS)†				
Počet udalostí na pacientorok (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Jedinci, ktorí dostávali placebo v skúšaní 809-109 (n = 96) a prešli na aktívnu liečbu LUM/IVA v predĺženej štúdií (P-L/I). Jedinci, ktorí boli liečení LUM/IVA v niektorej z pôvodných štúdií [skúšanie 809-011 (n = 49) alebo skúšanie 809-109 (n = 94)] a pokračovali v aktívnej liečbe LUM/IVA v predĺžení (L/I-L/I).

‡Východisková hodnota pre obe skupiny (P-L/I a L/I-L/I) bola východisková hodnota v skúšaní 809-011 a skúšaní 809-109 (pôvodná štúdia) a zodpovedajúce n sa vzťahuje na súbor pre analýzu v pôvodných štúdií.

**Podštúdia LCI zahŕňala 117 jedincov v skupine L/I-L/I a 96 jedincov v skupine P-L/I.

†FAS = set pre úplnú analýzu (n = 103) zahŕňal jedincov, ktorí boli liečení L/I v skúšaní 809-109 a skúšaní 809-110, s hodnotením celkového obdobia štúdie L/I; ROS = pokračovací súbor (n = 96) zahŕňal jedincov, ktorým bolo podávané placebo v skúšaní 809-109 a L/I v skúšaní 809-110, s hodnotením obdobia aktuálneho skúšania 809-110.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Orkambi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia (AUC) lumakaftoru je približne 2-násobne vyššia u zdravých dospelých dobrovoľníkov v porovnaní s expozíciou u pacientov s CF. Expozícia ivakaftoru je podobná medzi zdravými dospelými dobrovoľníkmi a pacientmi s CF. Po dávkovaní dvakrát denne bol ustálený stav plazmatickej koncentrácie u zdravých jedincov dosiahnutý všeobecne približne po 7 dňoch liečby s akumuláčnym pomerom približne 1,9 pre lumakaftor. Ustálený stav expozície ivakaftoru je nižší ako pri 1. dni kvôli indukčnému účinku CYP3A lumakaftorom (pozri časť 4.5).

Po perorálnom podaní lumakaftoru 400 mg každých 12 hod/ivakaftoru 250 mg každých 12 hod po jedle boli namerané hodnoty v ustálenom stave (\pm SD) pre $AUC_{0-12\text{hod}}$ a C_{max} 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ pre lumakaftor v uvedenom poradí a 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ pre ivakaftor. Po perorálnom podaní ivakaftoru samotného ako 150 mg každých 12 hod boli namerané hodnoty v rovnovážnom stave (\pm SD) pre $AUC_{0-12\text{h}}$ a C_{max} pri 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$ v uvedenom poradí.

Absorpcia

Po opakovanom podaní perorálnej dávky lumakaftoru sa expozícia lumakaftoru zvyčajne úmerne zvýšila s dávkou od 50 mg do 1 000 mg každých 24 hodín. Expozícia lumakaftoru sa zvýšila približne 2,0-násobne pri podaní s jedlom obsahujúcim tuky v porovnaní s podaním nalačno. Medián (rozmedzie) T_{max} lumakaftoru po jedle je približne 4,0 hodiny (2,0; 9,0).

Po opakovanom podaní perorálnej dávky ivakaftoru v kombinácii s lumakaftorom sa expozícia ivakaftoru zvyčajne zvýšila úmerne s dávkou od 150 mg každých 12 hodín do 250 mg každých 12 hodín. Expozícia ivakaftoru pri podaní v kombinácii s lumakaftorom sa zvýšila u zdravých dobrovoľníkov približne 3-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky. Preto sa má lumakaftor/ivakaftor podávať s jedlom obsahujúcim tuky. Medián (rozmedzie) T_{max} po jedle je približne 4,0 hodiny (2,0; 6,0).

Distribúcia

Približne 99 % lumakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Po perorálnom podaní 400 mg lumakaftoru každých 12 hodín u pacientov s CF po jedle bol zdanlivý distribučný objem pre centrálnu a periférnu kompartmenty [variačný koeficient ako percento (CV)] 23,5 l (48,7 %) a 33,3 l (30,5 %).

Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa 1-kyslý glykoproteín a albumín. Po perorálnom podaní 250 mg ivakaftoru každých 12 hodín v kombinácii s lumakaftorom boli zdanlivé distribučné objemy pre centrálnu a periférnu kompartmenty (CV) 95,0 l (53,9 %), respektíve 201 l (26,6 %).

In vitro štúdie naznačujú, že lumakaftor je substrát proteínu zodpovedného za rezistenciu pri karcinóme prsníka (BCRP).

Biotransformácia

Lumakaftor nie je u ľudí extenzívne metabolizovaný s väčšinou lumafaktoru vylúčenou v nezmenenej forme v stolici. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že lumakaftor je metabolizovaný predovšetkým oxidáciou a glukuronidáciou.

Ivakaftor je u ľudí extenzívne metabolizovaný. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že ivakaftor je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A. M1 a M6 sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. Účinnosť metabolitu M1 zodpovedá približne jednej šiestine účinnosti ivakaftoru a M1 sa považuje za farmakologicky aktívny. M6 má menej ako jednu päťdesiatinu účinnosti ivakaftoru a nepovažuje sa za farmakologicky aktívny.

Eliminácia

Po perorálnom podaní lumakaftoru sa väčšina lumakaftoru (51 %) vylúči nezmenená v stolici. Zanedbateľné množstvo lumakaftoru sa vylúči ako nezmenené liečivo močom. Zdanlivý terminálny polčas je približne 26 hodín. Zdanlivý klírens CL/F (CV) lumakaftoru pre pacientov s CF bol 2,38 l/hod (29,4 %).

Po perorálnom podaní samotného ivakaftoru sa väčšina (87,8 %) eliminuje v stolici po metabolickej premene. Zanedbateľné množstvo ivakaftoru sa vylúči močom v nezmenenej podobe. U zdravých jedincov je polčas ivakaftoru po podaní s lumakaftorom približne 9 hodín. Typický CL/F (CV) ivakaftoru po podaní v kombinácii s lumakaftorom bol u pacientov s CF 25,1 l/h (40,5 %).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru 10 dní mali jedinci so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) vyššiu expozíciu ($AUC_{0-12\text{hod}}$ o približne 50 % a C_{max} o približne 30 %) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Vplyv miernej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, skóre 5 až 6) na farmakokinetiku lumakaftoru v kombinácii s ivakaftorom sa neskúmal, ale predpokladá sa zvýšenie expozície nižšie ako 50 %.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) sa neuskutočnili štúdie, ale predpokladá sa, že expozícia bude vyššia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s lumakaftorom/ivakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí sa zistila minimálna eliminácia lumakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 8,6 % z celkovej rádioaktivity sa vylúčilo močom a 0,18 % sa vylúčilo v nezmenenej podobe). Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí s ivakaftorom sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 6,6 % z celkovej dávky rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Populačná farmakokinetická analýza klírensu v porovnaní s klírensom kreatinínu nevykazuje žiadny trend u jedincov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších neboli skúmané.

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku lumakaftoru sa hodnotil pomocou údajov populačnej farmakokinetiky z klinických štúdií lumakaftoru v kombinácii s ivakaftorom. Výsledky neukázali žiaden klinicky významný rozdiel vo farmakokinetických parametroch lumakaftoru alebo ivakaftoru medzi mužmi a ženami. Na základe pohlavia nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Expozície u dospelých a v pediatrickej populácii sú podobné, na základe populačných analýz (PK) znázornených v tabuľke 10:

Tabuľka 10: Priemerná (SD) expozícia lumakaftoru a ivakaftoru podľa veku

Veková skupina	Dávka	Priemerná (SD) AUC _{ss} lumakaftoru (µg*hod/ml)	Priemerná (SD) AUC _{ss} ivakaftoru (µg*hod/ml)
Pacienti vo veku 6 až < 12 rokov	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti vo veku 12 až < 18 rokov	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pacienti vo veku 18 rokov a starší	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lumakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické štúdie týkajúce sa hodnotenia fototoxického potenciálu lumakaftoru neboli vykonané, hoci na základe zhodnotenia dostupných predklinických a klinických údajov sa fototoxicita nepredpokladá.

Ivakaftor

Účinky v štúdiách s opakovaným podaním sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie (> 25-násobne, > 45-násobne a > 35-násobne pre myši, mačky, potkany a psov) ako je maximálna expozícia ivakaftoru u ľudí pri podávaní Orkambi, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické údaje, založené na obvyklých štúdiách genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

Bezpečnostná farmakológia

Ivakaftor vyvolal od koncentrácie závislý inhibičný účinok na koncové časti proteínu hERG (*human ether- α -go-go related gene*) s IC₁₅ 5,5 µM, v porovnaní s C_{max} (1,5 µM) pre ivakaftor pri terapeutickom dávkovaní lumakaftoru/ivakaftoru. V telemetrickej štúdii u psov s jednorazovými dávkami až do 60 mg/kg ani pri EKG meraniach zo štúdií s opakovanou dávkou s trvaním až do 1 roka pri dávkovej hladine 60 mg/kg/deň u psov (C_{max} po 365 dňoch = 36,2 až 47,6 ěM) sa však nepozorovalo predĺženie QT intervalu indukované ivakaftorom. Ivakaftor vyvolal od dávky závislé, avšak prechodné zvýšenie parametrov krvného tlaku u psov v jednorazových perorálnych dávkach až do 60 mg/kg (pozri časť 5.1).

Gravidita a fertilita

Ivakaftor nebol teratogénny pri perorálnom podaní gravidným potkanom a králikom počas štádia organogenézy fetálneho vývoja pri dávkach približne 7-násobku (expozícia ivakaftoru a metabolitov), respektíve 46-násobku expozície ivakaftoru u človeka pri terapeutickej dávke lumakaftoru/ivakaftoru. Pri dávkach toxických pre matku spôsobil ivakaftor u potkanov zníženie telesnej hmotnosti plodu, zvýšenie incidencie variácií krčných rebier, hypoplastických rebier, zvlnenie rebier a sternálnych nepravidelností, vrátane fúzií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Ivakaftor znížil ukazovatele fertility a reprodukčnej výkonnosti u samcov a samic potkanov pri dávke 200 mg/kg/deň (dosahujúc expozície 11-násobku, respektíve 7-násobku expozícií pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí ivakaftorovej zložky Orkambi, založených na sumárnych AUC ivakaftoru

a jeho metabolitov extrapolovaných z expozícií dosiahnutých na 90. deň pri podaní 150 mg/kg/deň v 6-mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity s opakovaným podaním a z expozícií v 17. gestačnom dni v pilotnej štúdiu embryofetálneho vývoja u tohto druhu), keď boli samice dávkované pred a počas skorého štádia gravidity. Nebol pozorovaný žiaden vplyv na ukazovatele fertility a reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc pri dávke ≤ 100 mg/kg/deň (dosahujú expozície približne 8-násobku, respektíve 5-násobku expozícií pri maximálnej odporúčanej dávke ivakaftoru, zložke Orkambi, založených na sumárnych AUC ivakaftoru a jeho metabolitov extrapolovaných z expozícií z 90. dňa pri podaní 100 mg/kg/deň v 6-mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity s opakovaným podaním a v embryofetálnej štúdiu v 17. gestačnom dni u tohto druhu). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval transplacentárny prestup ivakaftoru.

Perinatálny a postnatálny vývoj

Ivakaftor nespôsobil vývojové defekty u potomkov gravidných potkanov, ktorí dostávali liek perorálne od gravidity po pôrod a odstavenie v dávke 100 mg/kg/deň (expozície pri pôrode, ktoré boli približne 4-násobné oproti expozíciám získaným pri maximálnej odporúčanej dávke ivakaftorovej zložky v Orkambi u ľudí, na základe súhrnných AUC ivakaftoru a jeho metabolitov). Dávky nad 100 mg/kg/deň viedli k zníženiu indexov prežívania a laktácie na 92 % a 98 % kontrolných hodnôt, v uvedenom poradí, rovnako ako k zníženiu telesnej hmotnosti mláďat.

Juvenilné zvieratá

Prípady katarakty boli pozorované u mláďat potkanov pri dávke ivakaftoru 0,32-násobku maximálnej odporúčanej dávky na základe systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov, ak je podávaný s lumakaftorom ako Orkambi. Prípady katarakty neboli pozorované u plodov pochádzajúcich z potkaních matiek liečených počas organogenézy fetálneho vývoja, potkaních mláďat vystavených do určitej miery pozitívom mlieka až do odstavenia alebo v štúdiách toxicity po opakovanom podaní ivakaftoru. Potenciálny význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

Lumakaftor a ivakaftor

Štúdie toxicity po opakovanom podaní zahŕňajúce súbežné podávanie lumakaftoru a ivakaftoru neobjavili žiadne špeciálne riziká pre ľudí z hľadiska potenciálu prídavnej alebo synergetickej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetát sukcinát hypromelózy
Povidón (K30)
Laurylsíran sodný
Stearát horečnatý

Filmový obal tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 3350
Mastenec
Karmín (E120)
Hlinitý lak žiarivá modrá FCF (E 133)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Atramentová potlač

Šelak

Čierny oxid železitý (E172)

Propylénglykol

Roztok amoniaku, koncentrovaný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

3 roky

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pre tlačovacie balenie pozostáva z polychlórtrifluóretylénu (PCTFE)/ polyvinylchloridu (PVC) s krytom z hliníkovej fólie vystuženej papierom.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

Balenie obsahuje 112 (4 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

Multibalenie obsahuje 112 (4 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku

Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku

Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 75 mg of lumakaftoru (*lumacaftorum*) a 94 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 100 mg lumakaftoru (*lumacaftorum*) a 125 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 150 mg lumakaftoru (*lumacaftorum*) a 188 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát

Biely až takmer biely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Orkambi granulát je indikovaný na liečbu cystickej fibrózy (CF) pacientom vo veku 1 rok a starším, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR)(pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Orkambi majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti mutácie *F508del* na oboch alelách génu *CFTR*.

Dávkovanie

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie u pacientov vo veku 1 rok a starších

Vek	Hmotnosť	Sila	Dávka (každých 12 hodín)	
			Ráno	Večer
1 až < 2 roky	7 kg až < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečko	1 vrečko
	9 kg až < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrečko	1 vrečko
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrečko	1 vrečko
2 až 5 rokov	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrečko	1 vrečko
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrečko	1 vrečko
6 rokov a starší	Viac informácií pozri v SPC Orkambi tablety			

Pacienti môžu začať liečbu ktorýkoľvek deň v týždni.

Tento liek sa má užívať s jedlom obsahujúcim tuky. Jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuky sa má konzumovať tesne pred alebo tesne po užití lieku (pozri časť 5.2).

Vynechaná dávka

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od vynechanej dávky, plánovaná dávka sa má užiť s jedlom obsahujúcim tuky. Ak uplynulo viac ako 6 hodín, pacientovi má byť povedané, aby počkal do nasledujúcej pravidelnej dávky. Dvojitá dávka sa nemá užívať ako náhrada za vynechanú dávku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov, ktorí začínajú používať inhibítory CYP3A, ak súbežne užívajú Orkambi. Ak ale liečbu začínajú užívať pacienti užívajúci silné inhibítory CYP3A, dávka sa má znížiť na jedno vrečko každý druhý deň v prvom týždni liečby, aby sa zohľadnil indukčný účinok lumakaftoru v ustálenom stave. Následne po tomto období sa má pokračovať v užívaní odporúčanej dennej dávky (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Začatie liečby u pacientov užívajúcich inhibítory CYP3A:

Vek	Hmotnosť	Sila	1. týždeň liečby	Od 2. týždňa
1 až < 2 roky	7 kg až < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečko každý druhý deň, t.j. 1., 3., 5., 7. deň.	Od 8. dňa má byť dávkovanie nastavené na odporúčanú dennú dávku
	9 kg až < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
2 až 5 rokov	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
6 rokov a starší	Viac informácií pozri v SPC Orkambi tablety			

Ak sa liečba preruší na viac ako jeden týždeň a potom obnoví, kým pacient užíva silné inhibítory CYP3A, dávka sa má znížiť na jedno vrečko každý druhý deň v prvom týždni po opätovnom začatí liečby (pozri tabuľku 2). Následne po tomto období sa má pokračovať v užívaní odporúčanej dennej dávky (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa odporúča znížená dávka.

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), ale predpokladá sa vyššia expozícia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Po zvážení rizík a prínosov liečby sa preto má Orkambi u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene používať s opatrnosťou v zníženej dávke (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Úpravu dávky u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene pozri v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Úprava dávky odporúčaná u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene

Vek	Hmotnosť	Sila	Stredne závažná (Childova-Pughova trieda B)		Závažná (Childova-Pughova trieda C)	
			Ráno	Večer	Ráno	Večer
1 až < 2 roky	7 kg až < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečko perorálne podaného granulátu denne	1 vrečko perorálne podaného granulátu každý druhý deň	1 vrečko perorálne podaného granulátu denne alebo menej často*	Bez dávky
	9 kg až < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				
2 až 5 rokov	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				

* Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Orkambi u detí mladších ako 1 rok neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Každé vrečko je len na jedno použitie.

Celý obsah vrecka s granulátom sa má zmiešať s jednou čajovou lyžičkou (5 ml) kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek a následne sa má celý skonzumovať. Príklady kašovitého jedla alebo tekutín sú ovocné alebo zeleninové pyrė, ochutený jogurt, jablčn šťava, voda, mlieko, matersk mlieko, dojčensk výživa alebo dzus. Jedlo alebo tekutina majú mať izbov alebo nižšiu ako izbov teplotu. Preukázalo sa, že liek je po zmiešan stabiln jednu hodinu a preto sa ma v takomto case skonzumovať.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorkkoľvek z pomocných ltok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri pouzvan

Pacienti s CF, ktorí sú heterozygotn nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor nie je uinn u pacientov s CF, ktorí majú mutáciu *F508del* na jednej alele plus druh alelu s mutáciou predpovedajúcou nedostatok produkcie CFTR alebo *in vitro* nereaguje na ivakaftor (pozri časť 5.1).

Pacienti s CF, ktorí majú mutáciu vrátkovania (trieda III) v géne *CFTR*

Lumakaftor/ivakaftor nebol študovan u pacientov s CF, ktorí majú mutáciu vrátkovania (trieda III) v géne *CFTR* na jednej alele, s alebo bez mutácie *F508del* na druhej alele. Keďže expozícia ivakaftoru je pri podvan v kombinácii s lumakaftorom veľmi významne znizen, nemá sa kombinácia lumakaftor/ivakaftor u týchto pacientov používať.

Respiran nežiaduce reakcie

Respiran nežiaduce reakcie (napr. hrudn dyskomfort, dyspnoe, bronchospazmus a zmenen dýchanie) boli častejšie na začiatku liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Zavan respiran príhody boli častejšie pozorovan u pacientov s hodnotou usilnho expiranho objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (*percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁) < 40, a môžu viesť k ukonczeniu podávania lieku. Klinick skúsenosti u pacientov s ppFEV₁ < 40 sú obmedzen a v priebehu začiatku liečby sa odporúča dalšie sledovanie týchto pacientov (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bol tiež pozorovan prechodn pokles hodnoty FEV₁ po zaat liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Nie sú žiadne skúsenosti so začatím liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov s pľúcnou exacerbáciou a preto začatie liečby u pacientov s pľúcnou exacerbáciou nie je vhodné.

Vplyv na krvný tlak

U niektorých pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom bol pozorovan zvyšen krvný tlak. Počas liečby by sa mal krvný tlak pravidelne sledovať u všetkých pacientov (pozri časť 4.8).

Pacienti s pokročilým ochorením pečene

U pacientov s CF môžu byť pritomn abnormality pečeňovej funkcie, zahrnajce pokroil ochorenie pečene. U pacientov s pokročilým ochorením pečene bolo hlasen zhoršenie funkcie pečene. U pacientov s CF s pre-existujúcou cirrhzou pečene s portálnou hypertenziou, ktorí uivaj lumakaftor/ivakaftor, bola hlasen dekompenzácia funkcie pečene, vrátane zlyhania pečene vedúceho k umrtiu. Lumakaftor/ivakaftor sa ma používať s opatrnosťou u pacientov s pokročilým ochorením pečene a iba ak sa predpokladá, že prínosy prevazia nad rizikami. Ak je lumakaftor/ivakaftor pouzvan u týchto pacientov, majú byť pozorne sledovan po zaat liečby a dávka ma byť znizen (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Zvýšené hodnoty transamináz boli často hlásené u pacientov s CF užívajúcich lumakaftor/ivakaftor. V niektorých prípadoch boli tieto elevácie spojené so súčasťou eleváciou celkového bilirubínu v sére. Zvýšené hodnoty transamináz sa pozorovali častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.8). V rámci pediatrických kohort rozdielných podľa veku sa zvýšenia hodnôt transamináz pozorované u pacientov vo veku 2 až 5 rokov vyskytovali častejšie ako u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (pozri časť 4.8).

Pretože nemôže byť vylúčená asociácia s poškodením pečene, je pred začatím liečby lumakaftorom/ivakaftorom každé 3 mesiace počas prvého roka liečby a následne raz ročne odporúčané vykonanie funkčných pečeňových testov (ALT, AST a bilirubín). U pacientov so zvýšenými hodnotami ALT, AST alebo bilirubínu v anamnéze sa má zvážiť častejšie monitorovanie.

V prípade významného zvýšenia hodnôt ALT alebo AST, s alebo bez elevácie bilirubínu (ALT alebo AST > 5 x horná hranica normy [*the upper limit of normal* - ULN] alebo ALT alebo AST > 3 x ULN s bilirubínom > 2 x ULN a/alebo klinické prejavy žltacky), sa má podávanie lumakaftoru/ivakaftoru prerušiť a majú sa vykonávať laboratórne testy, kým sa abnormality nevyriešia. Má sa vykonať dôsledné vyšetrovanie možných príčin a pacienti majú byť pozorne sledovaní s ohľadom na klinickú progresiu. Následne po vyriešení zvýšených hodnôt transamináz majú byť zvážené prínosy a riziká podávania (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Depresia

U pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky alebo prerušení liečby pozorovalo zlepšenie príznakov. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na nutnosť sledovať výskyt depresívnej nálady, samovražedných myšlienok alebo nezvyčajných zmien správania a v prípade prítomnosti týchto príznakov okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Liekové interakcie

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silný induktor CYP3A. Súbežné používanie so senzitívnymi substrátmi CYP3A alebo substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Hormonálna antikoncepcia zahŕňajúca formu perorálnu, injekčnú, transdermálnu a implantačnú, nemá byť považovaná za spoľahlivú pri súbežnom podávaní Orkambi (pozri časť 4.5).

Silné induktory CYP3A

Ivakaftor je substrátom CYP3A4 a CYP3A5. Preto súbežné používanie so silnými induktormi CYP3A (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) sa neodporúča (pozri bod 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť sa odporúča pri používaní lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Katarakta

U pediatrických pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a monoterapiou ivakaftorom boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako je používanie kortikosteroidov a expozícia ožiareniu), možné riziko pripísateľné ivakaftoru nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3). U pediatrických pacientov, ktorí

začali liečbu lumakaftorom/ivakaftorom, sú odporúčané základné a následné oftalmologické vyšetrenia.

Pacienti po transplantácii orgánov

Lumakaftor/ivakaftor sa neskúmal u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pozri časť 4.5 pre interakcie s imunosupresívami.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Na základe expozície a indikovaných dávok sa profil liekových interakcií považuje za rovnaký pre všetky sily a liekové formy.

Lumakaftor je silný induktor CYP3A a ivakaftor je slabý inhibítor CYP3A, ak sú podané v monoterapii. Pri súbežnom používaní je riziko, že iné lieky ovplyvnia lumakaftor/ivakaftor a tiež, že lumakaftor/ivakaftor ovplyvní iné lieky.

Potenciál iných liekov ovplyvniť lumakaftor/ivakaftor

Inhibitory CYP3A

Súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, nemalo vplyv na expozíciu lumakaftoru, ale zvýšilo expozíciu ivakaftoru 4,3-násobne. Kvôli indukčnému vplyvu lumakaftoru na CYP3A v ustálenom stave sa neočakáva, že by čistá expozícia ivakaftoru pri súbežnom podávaní s inhibítorom CYP3A prekročila čistú expozíciu pri podaní bez lumakaftoru v dávke 150 mg každých 12 hodín, čo je schválená dávka ivakaftoru pri monoterapii.

U pacientov, ktorí začali užívať inhibitory CYP3A a súbežne užívajú lumakaftor/ivakaftor nie je potrebná úprava dávky. Ak však začínajú užívať lumakaftor/ivakaftor pacienti užívajúci silné inhibitory CYP3A, dávka má byť upravená (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri používaní so stredne silnými alebo slabými inhibítormi CYP3A sa neodporúča úprava dávky.

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, malo minimálny účinok na expozíciu lumakaftoru, ale znížilo expozíciu ivakaftoru (AUC) o 57 %. Preto sa neodporúča súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri používaní so stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A sa neodporúča úprava dávky.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru ovplyvniť iné lieky

Substráty CYP3A

Lumakaftor je silný induktor CYP3A. Ivakaftor je slabý inhibítor CYP3A pri podaní v monoterapii. Ako výsledný efekt terapie lumakaftorom/ivakaftorom sa predpokladá silná indukcia CYP3A. Preto súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so substrátmi CYP3A môže znížiť expozíciu týchto substrátov (pozri časť 4.4).

Substráty P-gp

In vitro štúdie ukazujú, že lumakaftor má potenciál inhibovať aj indukovať P-gp. Okrem toho klinická štúdia s ivakaftorom v monoterapii ukázala, že ivakaftor je slabý inhibítor P-gp. Preto môže súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru so substrátmi P-gp (napr. digoxínom) zmeniť expozíciu týchto substrátov.

Substráty CYP2B6 a CYP2C

Interakcie so substrátmi CYP2B6 a CYP2C sa neskúmali *in vivo*. Na základe *in vitro* štúdií sa predpokladá, že lumakaftor má potenciál indukovať CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19; avšak inhibícia CYP2C8 a CYP2C9 bola tiež pozorovaná *in vitro*. Okrem toho *in vitro* štúdie naznačujú, že ivakaftor môže inhibovať CYP2C9. Preto súbežné podávanie lumakaftoru/ivakaftoru môže zmeniť (tj. buď zvýšiť, alebo znížiť) expozíciu substrátov CYP2C8 a CYP2C9, znížiť expozíciu CYP2C19 substrátov a podstatne znížiť expozíciu substrátov CYP2B6.

Potenciál lumakaftoru/ivakaftoru interagovať s transportérmi

In vitro experimenty preukazujú, že lumakaftor je substrát pre proteín zodpovedný za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein* – BCRP). Súbežné podanie lieku Orkambi s liekmi, ktoré inhibujú BCRP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie lumakaftoru. Lumakaftor inhibuje transportér organického aniónu (*organic anion transporter* – OAT) 1 a 3. Lumakaftor a ivakaftor sú inhibítory BCRP. Súbežné podanie lieku Orkambi s liekmi, ktoré sú substrátmi pre transport OAT1/3 a BCRP môže zvýšiť plazmatické koncentrácie takých liekov. Lumakaftor a ivakaftor nie sú inhibítory OATP1B1, OATP1B3 a transportéra organického kationu (*organic cation transporter* – OCT) 1 a 2. Ivakaftor nie je inhibítor OAT1 a OAT3.

Overené a iné potenciálne významné interakcie

Tabuľka 4 zahŕňa overené alebo predpokladané účinky lumakaftoru/ivakaftoru na iné lieky alebo účinok iných liekov na lumakaftor/ivakaftor. Informácie uvedené v tabuľke 4 väčšinou pochádzajú z *in vitro* štúdií. Odporúčania poskytnuté v rámci „Klinického komentára“ v tabuľke 4 sú založené na interakčných štúdiách, klinickej závažnosti alebo predpokladaných interakciách vzhľadom na cesty eliminácie. Interakcie, ktoré sú klinicky najvýznamnejšie, sú uvedené ako prvé.

Tabuľka 4: Stanovené a ďalšie potenciálne významné interakcie – odporúčané dávkovanie pre použitie lumakaftoru/ivakaftoru s ďalšími liekmi

Trieda súbežne podávaného lieku: Názov účinnej látky	Účinok	Klinický komentár
Súbežne podávané lieky s najväčším klinickým významom		
Antialergiká:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast kvôli indukcii CYP3A/2C8/2C9 prostredníctvom LUM	Nie je potrebná úprava dávky montelukastu. Pri súbežnom podávaní s lumakaftorom/ivakaftorom má byť začaté vhodné klinické monitorovanie, ak je potrebné. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu montelukastu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
fexofenadín	↔ LUM, IVA	

	↑ alebo ↓ fexofenadín vzhľadom k potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Úprava dávky fexofenadínu môže byť potrebná k získaniu požadovaného klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže zmeniť expozíciu fexofenadínu.
Antibiotiká:		
klaritromycín, telitromycín	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom klaritromycínu, telitromycínu	Pri začatí liečby klaritromycínom alebo telitromycínom u pacientov užívajúcich lumakaftor/ivakaftor nie je potrebná úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru.
	↓ klaritromycín, telitromycín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Dávka lumakaftoru/ivakaftoru má byť v prvom týždni liečby znížená na jedno vrecko každý druhý deň pri začatí liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov súbežne užívajúcich klaritromycín alebo telitromycín. Je potrebné zvážiť alternatívu týchto antibiotík, ako je azitromycín. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu klaritromycínu a telitromycínu, čo môže znížiť ich účinnosť.
erytromycín	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom erytromycínu	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru pri súbežnom podávaní s erytromycínom.
	↓ erytromycín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Je potrebné zvážiť alternatívu erytromycínu, ako je azitromycín. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu erytromycínu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antikonvulzíva:		
karbamazepín, fenobarbital, fenytoín	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom týchto antikonvulzív	
	↓ karbamazepín, fenobarbital, fenytoín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antikonvulzívami sa neodporúča. Expozície ivakaftoru a antikonvulzív môžu byť významne znížené, čo môže znížiť účinnosť oboch liečiv.
Antimykotiká:		

itakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom týchto antimykotík	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru na začiatku liečby týmito antimykotikami, ak pacienti súbežne užívajú lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itakonazol, ketokonazol, vorikonazol kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Dávka lumakaftoru/ivakaftoru má byť znížená na jedno vrecko každý druhý deň v prvom týždni liečby lumakaftorom/ivakaftorom u pacientov, ktorí súbežne užívajú tieto antimykotiká.
	↓ posakonazol kvôli indukcii UGT prostredníctvom LUM	Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antimykotikami sa neodporúča. Pacienti majú byť pozorne monitorovaní kvôli prielomovým mykotickým infekciám, ak sú tieto lieky nevyhnutné. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu týchto antimykotík, čo môže znížiť ich účinnosť.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA kvôli inhibícii CYP3A prostredníctvom flukonazolu	Neodporúča sa úprava dávky lumakaftoru/ivakaftoru pri súbežnom podávaní s flukonazolom.
	↓ flukonazol kvôli indukcii prostredníctvom LUM; flukonazol je vylúčený primárne renálnou exkréciou ako nezmenené liečivo, hoci mierna redukcia expozície flukonazolu bola pozorovaná u silných induktorov	Pre žiaduci klinický efekt sú požadované vyššie dávky flukonazolu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu flukonazolu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antiflogistiká:		
ibuprofén	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofén kvôli indukcii CYP3A/2C8/2C9 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky ibuprofénu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu ibuprofénu, čo môže znížiť jeho účinnosť.
Antimykobakteriálne liečivá:		
rifabutín, rifampicín*, rifapentín	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom antimykobakteriálnych liečiv	

	<p>↓ rifabutín kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM</p>	<p>Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito antimykobakteriálnymi liečivami sa neodporúča. Expozícia ivakaftoru bude znížená, čo môže znížiť účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru.</p> <p>Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky rifabutínu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu rifabutínu, čo môže znížiť jeho účinnosť.</p>
	↔ rifampicín, rifapentín	
Benzodiazepíny:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	<p>↓ midazolam, triazolam kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM</p>	<p>Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito benzodiazepínmi sa neodporúča. Lumakaftor/ivakaftor znižuje expoziáciu midazolamu a triazolamu, čo znižuje ich účinnosť.</p>
Hormonálna antikoncepcia:		
etinylestradiol, noretindron a ďalšie progestagény	<p>↓ etinylestradiol, noretindron a ďalšie progestagény kvôli indukcii CYP3A/UGT prostredníctvom LUM</p>	<p>Hormonálna antikoncepcia, vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej a implantačnej, nemôže byť pri súbežnom podávaní s lumakaftorom/ivakaftorom považovaná za spoľahlivý spôsob antikoncepcie. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expoziáciu hormonálnej antikoncepcie, čo môže znížiť jej účinnosť.</p>
Imunosupresíva:		
cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus (používané po orgánovej transplantácii)	↔ LUM, IVA	
	<p>↓ cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM</p>	<p>Súbežné užívanie lumakaftoru/ivakaftoru s týmito imunosupresívami sa neodporúča. Lumakaftor/ivakaftor znižuje expoziáciu imunosupresív, čo môže znížiť ich účinnosť. Použitie lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov po orgánovej transplantácii nebolo študované.</p>
Inhibítory protónovej pumpy:		
	↔ LUM, IVA	

esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol kvôli indukcii CYP3A/2C19 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt sú požadované vyššie dávky inhibítorov protónovej pumpy. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu inhibítorov protónovej pumpy, čo môže znížiť ich účinnosť.
Rastlinné prípravky:		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom ľubovníka bodkovaného	Súbežné používanie lumakaftoru/ivakaftoru s ľubovníkom bodkovaným sa neodporúča. Expozícia ivakaftoru sa zníži, čo môže znížiť účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru.
Ďalšie klinicky významné súbežne podávané liečivá		
Antiarytmiká:		
digoxín	↔ LUM, IVA ↑ alebo ↓ digoxín kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Sérová koncentrácia digoxínu má byť monitorovaná a dávka má byť titrovaná podľa žiaduceho klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu digoxínu.
Antikoagulanciá:		
dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ alebo ↓ dabigatran kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii P-gp	Pri súbežnom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru má byť použité zodpovedajúce klinické monitorovanie. Úprava dávky dabigatranu môže byť potrebná k získaniu požadovaného klinického účinku. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozičnú dávku dabigatranu.
warfarín	↔ LUM, IVA ↑ alebo ↓ warfarín kvôli potenciálnej indukcii alebo inhibícii CYP2C9 prostredníctvom LUM	Pri súbežnom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru s warfarínom má byť monitorovaná hladina medzinárodného normalizovaného pomeru (<i>international normalised ratio</i> , INR). Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu warfarínu.
Antidepresíva:		
citalopram, escitalopram, sertralín	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralín kvôli indukcii CYP3A/2C19 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky antidepresív. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu antidepresív, čo môže znížiť ich účinnosť.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión kvôli indukcii CYP2B6 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky bupropiónu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu bupropiónu, čo môže znížiť jeho účinnosť.

Systémové kortikosteroidy:		
metylprednizolón, prednizón	↔ LUM, IVA	
	↓ metylprednizolón, prednizón kvôli indukcii CYP3A prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môžu byť požadované vyššie dávky týchto systémových kortikosteroidov. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu systémových kortikosteroidov, čo môže znížiť ich účinnosť.
Blokátory H2:		
ranitidín	↔ LUM, IVA	
	↑ alebo ↓ ranitidín kvôli indukcii alebo inhibícii P-gp	Pre žiaduci klinický efekt môže byť potrebná zmena dávky ranitidínu. Lumakaftor/ivakaftor môže meniť expozíciu ranitidínu.
Perorálne antidiabetiká:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid kvôli indukcii CYP3A/2C8 prostredníctvom LUM	Pre žiaduci klinický efekt môže byť požadovaná vyššia dávka repaglinidu. Lumakaftor/ivakaftor môže znížiť expozíciu repaglinidu, čo môže znížiť jeho účinnosť.

Vysvetlivky: ↑ = nárast, ↓ = pokles, ↔ = bez zmeny; LUM = lumakaftor; IVA = ivakaftor.

* Založené na klinických interakčných štúdiách. Všetky ostatné interakcie sú predpokladané.

Falošne pozitívne močové testy na THC

U pacientov užívajúcich Orkambi boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy moču na tetrahydrokanabinol (THC). Na potvrdenie výsledkov sa má zvážiť alternatívna konfirmačná metóda.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití lumakaftoru/ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách s lumakaftorom a ivakaftorom nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska vývoja a reprodukčnej toxicity, zatiaľ čo iba s ivakaftorom boli účinky zaznamenané v dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lumakaftoru/ivakaftoru počas gravidity, pokiaľ klinický stav matky nevyžaduje liečbu lumakaftorom/ivakaftorom.

Dojčenie

Obmedzené údaje poukazujú na to, že ivakaftor a lumakaftor sa vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušit liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch lumakaftoru a/alebo ivakaftoru na fertilitu. Lumakaftor nemal vplyv na plodnosť a indexy reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc potkanov. Ivakaftor zhoršoval plodnosť a indexy reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ivakaftor, ktorý je jedným z liečiv v Orkambi, má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ivakaftor môže spôsobiť závraty (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyskytujú závraty v priebehu užívania Orkambi, majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, kým symptómy neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie sú dyspnoe (14,0 %), hnačka (11,0 %) a nauzea (10,2 %).

Závažné nežiaduce účinky zahŕňajú poruchy pečene a žlčových ciest, napr. zvýšené hodnoty transamináz (0,5 %), cholestatickú hepatitídu (0,3 %) a hepatickú encefalopatiu (0,1 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie identifikované v 24-týždňových, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 (skúšania 809-103 a 809-104) u pacientov vo veku 12 rokov a starších a v 24-týždňovej, placebom kontrolovannej štúdiu u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-109), ktorí sú homozygotní nosiči pre mutáciu *F508del* v géne *CFTR* sú uvedené v tabuľke 5 a sú zoradené podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a nežiaducich účinkov. Pozorované nežiaduce reakcie ivakaftoru samotného sú tiež uvedené v tabuľke 5. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a ivakaftorom samotným

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	Nasofaringitída*
	časté	Infekcia horných dýchacích ciest, rinitída
Psychické poruchy	neznáme	Depresia
Poruchy ciev	menej časté	Hypertenzia
Poruchy nervového systému	veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat*
	menej časté	Hepatálna encefalopatia †
Poruchy ucha a labyrintu	časté	Bolesť ucha*, ušné problémy*, tinnitus*, hyperémia tympanickej membrány*, vestibulárna porucha*
	menej časté	Kongescia ucha*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	Kongescia nosa, dyspnoe, produktívny kašeľ, zvýšené vylučovanie hlienu
	časté	Abnormálne dýchanie, orofaryngeálna bolesť, kongescia sínusov*, rinorea, faryngeálny erytém*, bronchospazmus

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	Abdominálna bolesť*, bolesť hornej časti brucha, hnačka, nevoľnosť
	časté	Nadúvanie, vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	časté	Zvýšené hodnoty transamináz
	menej časté	Cholestatická hepatitída‡
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	Vyrážka
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	Nepravidelná menštruácia, dysmenorea, metrorágia, hrčka v prsníku*
	menej časté	Menorágia, amenorea, polymenorea, zápal prsníka*, gynekomastia*, poruchy bradavky*, bolesť bradavky*, oligomenorea
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	Baktérie v spúte*
	časté	Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
	menej časté	Zvýšený krvný tlak

* Nežiaduce reakcie a frekvencie pozorované u pacientov v klinických štúdiách v monoterapii ivakaftorom.

† 1 pacient zo 738

‡ 2 pacienti z 738

Údaje o bezpečnosti u 1 029 pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR*, liečených lumakaftorom/ivakaftorom počas ďalších až 96 týždňov v dlhodobej pokračovacej štúdiu bezpečnosti a účinnosti (skúšanie 809-105) boli podobné 24-týždňovej, placebo kontrolovanej štúdiu (pozri časť 5.1).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Počas skúšaní 809-103 a 809-104 bola incidencia maximálnej hodnoty transaminázy (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 0,8 %, 2,0 % a 5,2 %; a 0,5 %, 1,9 % a 5,1 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, respektíve placebo. Incidencia nežiaducich reakcií spojených so zvýšenými hodnotami transamináz bola 5,1 % a 4,6 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, respektíve u pacientov s placebo. Sedem pacientov užívajúcich lumakaftor/ivakaftor malo závažné nežiaduce reakcie spojené s poruchou pečene a zvýšenými hodnotami transamináz, zahŕňajúce 3 pacientov so súbežne zvýšeným celkovým bilirubínom. Prerušenie liečby lumakaftorom/ivakaftorom u všetkých pacientov vrátilo funkčné pečenevé testy na vstupnú hodnotu alebo ich zlepšilo (pozri časť 4.4).

Medzi 7 pacientmi s pre-existujúcou cirhózou a/alebo portálnou hypertenziou, ktorí užívali lumakaftor/ivakaftor v placebo kontrolovanej štúdiu fázy 3, bolo pozorované zhoršenie funkčných pečenevých testov so vzostupom ALT, AST, bilirubínu a hepatickej encefalopatie u jedného pacienta. Prípado sa vyskytol do 5 dní po začatí liečby a vyriešil sa prerušením liečby lumakaftorom/ivakaftorom (pozri časť 4.4).

U pacientov s CF s pre-existujúcou cirhózou pečene s portálnou hypertenziou, ktorí boli liečení lumakaftorom/ivakaftorom, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady dekompenzácie funkcie pečene, vrátane zlyhania pečene vedúceho k úmrtiu (pozri časť 4.4).

Respiračné nežiaduce reakcie

Počas skúšaní 809-103 a 809-104 bola incidencia nežiaducich reakcií dýchacej sústavy (napr. hrudný dyskomfort, dyspnoe, bronchospazmus a respiračné problémy) u pacientov liečených

lumakaftorom/ivakaftorom 26,3 % v porovnaní so 17,0 % u pacientov s placebom. Incidencia týchto nežiaducích reakcií bola častejšia u pacientov s nižším FEV₁ pred liečbou. Približne tri štvrtiny týchto udalostí začali v prvom týždni liečby a u väčšiny pacientov odozneli bez prerušenia liečby. Väčšina nežiaducích reakcií bola mierna alebo stredne závažná, nezávažná a nevedla k prerušeniu liečby (pozri časť 4.4).

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3b (skúšanie 809-011 [časť B]) u 46 pacientov vo veku 12 rokov a starších s pokročilým pľúcny m ochorením (ppFEV₁ < 40) [priemerný východiskový ppFEV₁ 29,1 (rozmedzie: 18,3 až 42,0)] bola incidencia respiračných nežiaducích reakcií 65,2 %. V podskupine 28 pacientov, u ktorých sa liečba začala celou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru (2 tablety každých 12 hodín) bola incidencia 71,4 % a u 18 pacientov, u ktorých sa liečba začala zníženou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru (1 tableta každých 12 hodín počas 2 týždňov a následne zvýšenie na celú dávkou) bola incidencia 55,6 %. Medzi pacientmi, u ktorých sa liečba začala celou dávkou lumakaftoru/ivakaftoru sa u jedného pacienta vyskytla závažná respiračná nežiaduca reakcia, u troch pacientov sa znižovala dávka a u troch pacientov sa liečba ukončila. Medzi pacientmi, u ktorých sa liečba začala polovičnou dávkou, sa nezaznamenali žiadne závažné respiračné nežiaducích reakcie, znižovanie dávky ani ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Abnormality menštruačného cyklu

Počas skúšaní 809-103 a 809-104 bola incidencia kombinovaných abnormalít menštruačného cyklu (amenorea, dysmenorea, menorágia, nepravidelná menštruácia, metrorágia, oligomenorea a polymenorea) 9,9 % u žien liečených lumakaftorom/ivakaftorom a 1,7 % u žien s placebom. Tieto menštruačné problémy sa vyskytovali častejšie v skupine žien, ktoré užívali hormonálnu antikoncepciu (25,0 %) oproti pacientkám, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívali (3,5 %) (pozri časť 4.5). Väčšina týchto reakcií bola mierna alebo stredná, nezávažná. U pacientok liečených lumakaftorom/ivakaftorom približne dve tretiny týchto reakcií odozneli a medián trvania bol 10 dní.

Zvýšený krvný tlak

V priebehu skúšaní 809-103 a 809-104 boli hlásené nežiaduce reakcie spojené so zvýšením krvného tlaku (napr. hypertenzia, zvýšenie krvného tlaku) u 0,9 % (7/738) pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom a neboli hlásené u žiadnych pacientov, ktorí dostávali placebo.

U pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom (priemerný východiskový tlak 114 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický), bol maximálny priemerný nárast oproti východiskovému systolickému a diastolickému krvnému tlaku 3,1 mmHg a 1,8 mmHg, v uvedenom poradí. U pacientov, ktorí dostávali placebo (priemerný východiskový tlak 114 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický), bol maximálny priemerný nárast oproti východiskovému systolickému a diastolickému krvnému tlaku 0,9 mmHg a 0,9 mmHg, v uvedenom poradí.

Podiel pacientov, ktorí mali hodnotu systolického krvného tlaku > 140 mmHg alebo diastolického krvného tlaku > 90 mmHg aspoň dvakrát, bol 3,4 % a 1,5 % u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom, v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,6 % a 0,5 % u pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje lumakaftoru/ivakaftoru boli hodnotené u 46 pacientov vo veku 1 rok až menej ako 2 roky (skúšanie 809-122), 60 pacientov vo veku 2 až 5 rokov (skúšanie 809-115), 161 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšania 809-011 a 809-109) a u 194 pacientov vo veku 12 až 17 rokov s CF, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* a ktorí užívali lumakaftor/ivakaftor v klinických štúdiách. Pacienti vo veku 12 až 17 rokov boli zahrnutí v skúšaniach 809-103 a 809-104.

Celkový bezpečnostný profil u týchto pediatrických pacientov je všeobecne zhodný s tým u dospelých pacientov. Niektoré vybrané nežiaduce liekové reakcie sú zvlášť hlásené v pediatrickej populácii.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti z 96-týždňovej pokračovacej predĺženej štúdie s 57 pacientmi vo veku 2 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR*, boli vo všeobecnosti zhodné s údajmi z 24-týždňovej pôvodnej štúdie s pacientmi vo veku 2 až 5 rokov (skúšanie 809-115) a s údajmi o bezpečnosti u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti z 96-týždňovej pokračovacej predĺženej štúdie s 239 pacientmi vo veku 6 rokov a starších, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR* (skúšanie 809-110), boli vo všeobecnosti zhodné s údajmi z 24-týždňovej pôvodnej štúdie s pacientmi vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-011 a skúšanie 809-109).

Opis vybraných nežiaducich reakcií u pediatrických pacientov vo veku 1 rok až menej ako 12 rokov

Hepatobiliárne nežiaduce reakcie

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 u 58 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-011) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 %, a 19,3 %. Žiaden pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN. Dávkovanie lumakaftoru/ivakaftoru bolo zachované alebo úspešne obnovené po prerušení u všetkých pacientov so zvýšenými hodnotami transamináz, okrem 1 pacienta, ktorý liečbu ukončil.

Počas 24-týždňovej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 u 204 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (skúšanie 809-109) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5, a > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % a 12,6 % u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom a 2,0 %, 3,0 %, a 7,9 % u pacientov liečených placebom. Žiaden pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN. Dvaja pacienti v skupine s lumakaftorom/ivakaftorom a dvaja pacienti v skupine s placebom ukončili liečbu kvôli zvýšeným hodnotám transamináz.

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 u 60 pacientov vo veku 2 až 5 rokov (skúšanie 809-115) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) a 15,0 % (9/60). Žiadny pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN. Traja pacienti v skupine s lumakaftorom/ivakaftorom ukončili liečbu kvôli zvýšeným hodnotám transamináz.

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 u 46 pacientov vo veku 1 rok až menej ako 2 roky (skúšanie 809-122) bola incidencia maximálnych hodnôt transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) a 10,9 % (5/46). Žiadny pacient nemal hladinu celkového bilirubínu > 2 x ULN. Jeden pacient ukončil liečbu lumakaftorom/ivakaftorom kvôli zvýšeným hodnotám transamináz.

Respiračné nežiaduce reakcie

Počas 24-týždňovej, otvorenej klinickej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-011) u 58 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerná hodnota ppFEV₁ bola 91,4) bola incidencia respiračných nežiaducich reakcií 6,9 % (4/58).

Počas 24-týždňovej, placebom kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-109) u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerná hodnota ppFEV₁ bola 89,8) bola incidencia respiračných nežiaducich reakcií 18,4 % u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom a 12,9 % u pacientov s placebom. Po začatí liečby bol pozorovaný pokles v hodnote ppFEV₁ pri meraní spirometrie po podaní. Absolútna zmena medzi hodnotou pred podaním a hodnotou 4 až 6 hodín po podaní bola -7,7 v 1. dni a -1,3 v 15. dni u pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom. Pokles po podaní odoznel do 16. týždňa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pre predávkovanie lumakaftorom/ivakaftorom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

Nežiaduce reakcie, ktoré sa objavili vo zvýšenej incidencii $\geq 5\%$ v období podávania supratherapeutickej dávky v porovnaní s terapeutickou dávkou boli bolesť hlavy, generalizovaná vyrážka a zvýšené hodnoty transamináz.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX30

Mechanizmus účinku

Proteín CFTR je chloridový kanál prítomný na povrchu epitelových buniek vo viacerých orgánoch. Mutácia *F508del* vplyva na proteín CFTR viacerými spôsobmi, primárne zapríčinením defektu bunkového spracovania a transportu, ktorý znižuje množstvo CFTR na bunkovom povrchu. Malé množstvo *F508del*-CFTR, ktoré sa dostane na bunkový povrch, má malú schopnosť otvárať kanál (porucha vrátkovania). Lumakaftor je korektor CFTR, ktorý účinkuje priamo na mutáciu *F508del*-CFTR za účelom zlepšenia bunkového spracovania a transportu, čím zvyšuje množstvo funkčného CFTR na bunkovom povrchu. Ivakaftor je potenciátor CFTR, ktorý uľahčuje zvýšenie transportu chloridov potencovaním schopnosti otvárať kanál (alebo vrátkovania) proteínu CFTR na bunkovom povrchu. Kombinovaným efektom lumakaftoru a ivakaftoru je zvýšenie množstva a funkcie *F508del*-CFTR na bunkovom povrchu vedúce k zvýšeniu transportu chloridov. Presný spôsob, akým lumakaftor zlepšuje bunkové spracovanie a transport *F508del*-CFTR, a ivakaftor potencuje *F508del*-CFTR, nie je známy.

Farmakodynamické účinky

Účinky na chloridy v pote

Zmeny chloridov v pote ako odpoveď na lumakaftor samotný alebo v kombinácii s ivakaftorom boli hodnotené v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy 2 u pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších. V tomto skúšaní 10 pacienti (homozygotní nosiči mutácie *F508del*-CFTR) dokončili užívanie lumakaftoru samotného v dávke 400 mg každých 12 hod po dobu 28 dní nasledované pridaním ivakaftoru 250 mg každých 12 hod po dobu 28 dní a 25 pacienti (homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del*) dokončili užívanie placeba. Rozdiel medzi liečbou samotným lumakaftorom 400 mg každých 12 hod a placebom, hodnotený ako stredná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 28. deň, bol štatisticky významný -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Rozdiel medzi liečbou kombináciou lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hod a placebom, hodnotený ako stredná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po 56. deň, bol štatisticky významný -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

V skúšaní 809-109 u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu CFTR, bol rozdiel v liečbe (priemer stanovený metódou najmenších štvorcov) v chloridoch v pote ako priemer absolútnej zmeny v 24. týždni v porovnaní s placebom -24,9 mmol/l (nominálna P hodnota < 0,0001). Rozdiel v liečbe (priemer stanovený metódou najmenších štvorcov)

v chloridoch v pote ako priemer absolútnej zmeny v 15. dni a vo 4. týždni v porovnaní s placebom bol -20,8 mmol/l (95% CI: -23,4; -18,2; nominálna P hodnota < 0,0001).

V skúšaní 809-115 u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del-CFTR* bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote vrámci skupiny v 24. týždni, v porovnaní s východiskovou hodnotou -31,7 mmol/l (95 % CI: -35,7; -27,6). Navyše, priemerná absolútna zmena chloridov v pote od 24. týždňa po 26. týždeň po 2-týždňovom období vymývania (za účelom zhodnotenia odpovede na obdobie bez liečby) sa zvýšila o 33,0 mmol/l (95 % CI: 28,9; 37,1; nominálna P hodnota < 0,0001), čo po období vymývania zodpovedalo návratu k východiskovému stavu. V 24. týždni malo 16 % detí hodnoty chloridy v pote nižšie ako 60 mmol/l a žiadne dieťa nemalo hodnoty nižšie ako 30 mmol/l.

V skúšaní 809-122 u pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* génu *CFTR*, vo veku 1 rok až menej ako 2 roky sa pri liečbe lumakaftorom/ivakaftorom preukázalo zníženie chloridov v pote v 4. týždni, ktoré pretrvávalo až do 24. týždňa. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskového stavu hodnoty bola - 29,1 (13,5) mmol/l (95 % CI: - 34,8; - 23,4). Navyše, priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote od 24. týždňa po 26.týždeň po 2-týždňovom období vymývania bola 27,3 (11,1) mmol/l (95 % CI: 22,3; 32,3). Táto zmena znamená, že po období vymývania dochádza k návratu k východiskovému stavu.

Zmeny v FEV₁

Zmeny v ppFEV₁ v odpovedi na lumakaftor samostatne alebo v kombinácii s ivakaftorom boli tiež hodnotené v dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom skúšaní fázy 2 u pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších. Rozdiel medzi liečbou lumakaftorom 400 mg každých 12 hodín samotným a placebom, hodnotený ako stredná absolútna zmena ppFEV₁, bol -4,6 percentuálnych bodov (95 % CI: -9,6; 0,4) od východiskového stavu do 28. dňa, 4,2 percentuálnych bodov (95 % CI: -1,3; 9,7) od východiskového stavu do 56. dňa a 7,7 percentuálnych bodov (95 % CI: 2,6; 12,8; štatisticky významné) odo dňa 28. až 56. dňa (po pridaní ivakaftoru k lumakaftorovej monoterapii).

Zníženie tepovej frekvencie

V priebehu 24 týždňov trvajúcich, placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 bol pozorovaný maximálny pokles priemernej srdcovej frekvencie o 6 úderov za minútu (*beats per minute*, bpm) od východiskovej úrovne v 1. a 15. deň, približne 4 až 6 hodín po podaní. V období po 15. dni nebol srdcový tep po podaní v týchto štúdiách sledovaný. Od 4. týždňa bola zmena priemernej tepovej frekvencie pred podaním v rozmedzí od 1 do 2 bpm pod východiskovú úroveň u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom. Percento pacientov s hodnotami srdcovej frekvencie < 50 bpm počas liečby bolo 11 % u pacientov, ktorí dostávali lumakaftor/ivakaftor, v porovnaní so 4,9 % u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Elektrofyziológia srdca

Počas klinickej štúdie s lumakaftorom 600 mg jedenkrát denne/ivakaftorom 250 mg každých 12 hodín a lumakaftorom 1 000 mg jedenkrát denne /ivakaftorom 450 mg každých 12 hodín, ktorá dôkladne hodnotila QT sa nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny QTc intervalu alebo krvného tlaku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Skúšania u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v géne CFTR

Účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov s CF, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* v géne *CFTR* bola hodnotená v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s 1 108 klinicky stabilnými pacientmi s CF, z ktorých 737 pacientov bolo randomizovaných k užívaniu lumakaftoru/ivakaftoru. Pacienti v oboch skúšaníach boli randomizovaní v pomere 1:1:1 a dostávali lumakaftor 600 mg jedenkrát denne/ivakaftor 250 mg

každých 12 hod, lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod alebo placebo. Pacienti užívali študovaný liek s jedlom obsahujúcim tuky po dobu 24 týždňov navyše k predpísanej terapii CF (napr. bronchodilatátory, inhalačné antibiotiká, dornáza alfa a hypertonický roztok chloridu sodného). Pacienti z týchto skúšaní boli vhodní k zaradeniu do zaslepanej predĺženej štúdie.

Skúšanie 809-103 hodnotilo 549 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 25,1 rokov) s percentom predpokladaného FEV₁ (ppFEV₁) pri skríningu medzi 40 - 90 (stredná hodnota na začiatku štúdie ppFEV₁ 60,7 [rozmedzie: od 31,1 do 94,0]). Skúšanie 809-104 hodnotilo 559 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 25,0 rokov) s ppFEV₁ pri skríningu medzi 40 - 90 (stredný ppFEV₁ na počiatku 60,5 [rozmedzie: od 31,3 do 99,8]). Pacienti s anamnézou kolonizácie organizmami ako *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus* alebo ktorí mali 3 alebo viac abnormálnych funkčných pečeňových testov (ALT, AST, AP, GGT \geq 3-násobok ULN alebo celkový bilirubín \geq 2-násobok ULN) boli vyradení.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v obidvoch štúdiách bola absolútna zmena ppFEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni. Ďalšie premenné účinnosti, ktoré boli zahrnuté, sú relatívna zmena ppFEV₁ od východiskovej hodnoty, absolútna zmena BMI od východiskovej hodnoty, absolútna zmena respiračnej domény dotazníku CFQ-R od východiskovej hodnoty, podiel pacientov, ktorí dosiahli \geq 5 % relatívnej zmeny od východiskovej hodnoty ppFEV₁ v 24. týždni a množstvo pulmonálnych exacerbácií (zahŕňajúcich tie, ktoré vyžadovali hospitalizáciu alebo intravenóznou antibiotickú terapiu) do 24. týždňa.

V obidvoch skúšaních viedla liečba lumakaftorom/ivakaftorom k štatisticky významnému zlepšeniu ppFEV₁ (pozri tabuľku 6). Stredné zlepšenie ppFEV₁ bolo prudké na začiatku (15. deň) a udržalo sa po celú dobu 24-týždňovej liečby. V 15. dni bol rozdiel medzi liečbou lumakaftorom 400 mg/ivakaftorom 250 mg každých 12 hod a placebom v strednej absolútnej zmene (95 % CI) ppFEV₁ od východiskovej hodnoty 2,51 percentuálnych bodov združených skúšaní 809-103 a 809-104 ($P < 0,0001$). Zlepšenie v ppFEV₁ bolo pozorované bez ohľadu na vek, závažnosť ochorenia, pohlavie a zemepisný región. Fáza 3 skúšania lumakaftoru/ivakaftoru zahŕňala 81 pacientov s ppFEV₁ $<$ 40 na začiatku štúdie. Rozdiel v liečbe v tejto podskupine bol porovnateľný s podskupinou pacientov s ppFEV₁ \geq 40. V 24. týždni bol rozdiel medzi liečbou lumakaftorom 400 mg/ivakaftorom 250 mg každých 12 hod a placebom v strednej absolútnej zmene (95 % CI) ppFEV₁ od východiskovej hodnoty v združených skúšaní 809-103 a 809-104 3,39 percentuálnych bodov ($P = 0,0382$) pre pacientov s ppFEV₁ $<$ 40 a 2,47 percentuálnych bodov ($P < 0,0001$) pre pacientov s ppFEV₁ \geq 40.

Tabuľka 6: Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkov v skúšaní 809-103 a skúšaní 809-104*

		Skúšanie 809-103		Skúšanie 809-104		Združené (skúšanie 809-103 a skúšanie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n=182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg každých 12 hod/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 369)
Absolútna zmena v ppFEV₁ v 24. týždni (percentuálne body)	Rozdiel v liečbe	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Rozdiel v rámci skupiny	-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)
Relatívna zmena v ppFEV₁ v 24. týždni (%)	Rozdiel v liečbe	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Rozdiel v rámci skupiny	-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)
Absolútna zmena v BMI v 24. týždni (kg/m²)	Rozdiel v liečbe	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Rozdiel v rámci skupiny	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)
Absolútna zmena v CFQ-R respiračnej domény Skóre v 24. týždni (body)	Rozdiel v liečbe	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Rozdiel v rámci skupiny	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)
Podiel pacientov s ≥ 5 % relatívnym rozdielom v ppFEV₁ v 24. týždni	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Pomer šancí	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Počet pulmonálnych exacerbácií počas 24 týždňov	Počet príhod (pomerný výskyt za 48 týždňov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatívne riziko	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*V každej štúdii bolo vykonané hierarchické testovanie v rámci každej aktívnej liečebnej skupiny na primárne a sekundárne koncové ukazovatele oproti placebo; pri každom kroku, P ≤ 0,0250 a všetky predchádzajúce testy tiež splnili túto hodnotu významnosti, ktorá bola požadovaná.

[†]Ukazovatele štatistickej významnosti sa potvrdili v hierarchickom testovaní.

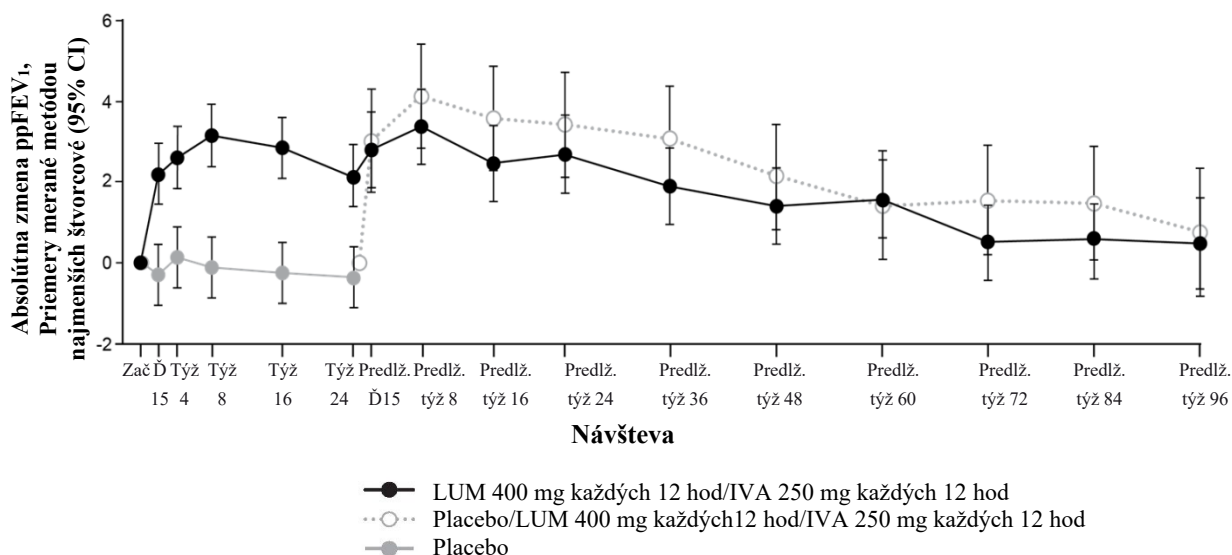
V 24. týždni bol podiel pacientov bez pulmonálnej exacerbácie významne vyšší pre pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom v porovnaní s placebom. V združenej analýze bolo relatívne riziko exacerbácie počas 24 týždňov u jedincov liečených lumakaftorom/ivakaftorom (lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hod; n = 369) 0,61 ($P < 0,0001$), predstavujúce relatívne zníženie o 39 % oproti placebo. Počet prípadov za rok, anualizovaného do 48 týždňov bol 0,70 v skupine s lumakaftorom/ivakaftorom a 1,14 v skupine s placebom. Liečba lumakaftorom/ivakaftorom významne znížila riziko exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu oproti placebo o 61 % (relatívne riziko = 0,39; $P < 0,0001$; počet prípadov za 48 týždňov 0,17 pre lumakaftor/ivakaftor a 0,45 pre placebo) a znížila exacerbácie vyžadujúce liečbu intravenóznymi antibiotikami o 56 % (relatívne riziko = 0,44; $P < 0,0001$; počet prípadov za 48 týždňov 0,25 pre lumakaftor/ivakaftor a 0,58 pre placebo). Tieto výsledky neboli považované za štatisticky významné v rámci hierarchických testov jednotlivých štúdií.

Dlhodobé pokračovacie skúšanie bezpečnosti a účinnosti

Skúšanie 809-105 bola multicentrická, pokračovacia, predĺžená štúdia fázy 3 s paralelnými skupinami pre pacientov s CF, ktorá zahŕňala pacientov vo veku 12 rokov a starších zo skúšania 809-103 a skúšania 809-104. Toto predĺžené skúšanie bola navrhnuté za účelom zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť dlhodobej liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Z 1 108 pacientov, ktorí dostali akúkoľvek liečbu v skúšaní 809-103 alebo 809-104, dostávalo 1 029 (93 %) pacientov dávku a aktívnu liečbu (lumakaftor 600 mg raz denne/ivakaftor 250 mg každých 12 hod alebo lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod) v skúšaní 809-105 počas ďalších až 96 týždňov (t.j. celkovo až 120 týždňov). Primárna analýza účinnosti tejto predĺzenej štúdie zahŕňala údaje do týždňa 72 skúšania 809-105 a analýza senzitivity zahŕňala údaje do týždňa 96 skúšania 809-105.

Pacienti liečení lumakaftorom/ivakaftorom v skúšaní 809-103 alebo v skúšaní 809-104 preukázali účinok, ktorý bol udržiavaný s ohľadom na východiskovú hodnotu po ďalších 96 týždňoch počas skúšania 809-105. U pacientov, ktorí prešli z placeba na aktívnu liečbu boli pozorované podobné zmeny ako u pacientov liečených lumakaftorom/ivakaftorom v skúšaní 809-103 alebo skúšaní 809-104 (pozri tabuľku 6). Výsledky zo skúšania 809-105 sú zhrnuté na obrázku 1 a v tabuľke 7.

Obrázok 1. Absolútna zmena od východiskovej hodnoty v percentách predpokladaného FEV₁ pri každej návšteve†



† zo skúšania 809-103, 809-104 a 809-105.

Tabuľka 7: Dlhodobý účinok lumakaftoru/ivakaftoru v skúšaní 809-105*

	Placebo s prechodom na lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n=176)**			lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ ivakaftor 250 mg každých 12 hod (n=369)†		
Východiskové a koncové ukazovatele	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	P hodnota	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	P hodnota
Východisková hodnota ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty ppFEV₁ (percentuálne body)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Týždeň 96 predĺženia		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relatívna zmena od východiskovej hodnoty ppFEV₁ (%)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Týždeň 96 predĺženia		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Východiskové BMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolútna zmena od východiskového BMI (kg/m²)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Týždeň 96 predĺženia		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001

Východiskové CFQ-R skóre respiračnej domény (body)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolútna zmena CFQ-R skóre respiračnej domény (body)						
Týždeň 72 predĺženia		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Týždeň 96 predĺženia		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Počet pulmonálnych exacerbácií (udalosti) ** † ***						
Počet udalostí na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Počet udalostí vyžadujúcich hospitalizáciu na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Počet udalostí vyžadujúcich antibiotiká intravenózne na pacientorok (95 % CI) (pomerný výskyt za 48 týždňov)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Celkovo 82 % (421 z 516 vhodných pacientov) dokončilo 72 týždňov tejto štúdie; 42 % dokončilo 96 týždňov. U väčšiny pacientov došlo k prerušeniu liečby z iných ako bezpečnostných dôvodov.

** Celková expozícia u pacientov prevedených zo skúšaní 809-103 a 809-104 (skupina prevedená z placebo na lumakaftor/ivakaftor) bola až 96 týždňov. Podanie lumakaftoru 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín v dávkovacej skupine je konzistentné s odporučeným dávkovaním.

*** Počet prípadov na pacientorok bol anualizovaný na 48 týždňov.

† Celková expozícia u pacientov prevedených zo skúšaní 809-103 a 809-104 (skupina pokračovala v používaní kombinácie lumakaftor/ivakaftor) bola až 120 týždňov. Podanie lumakaftoru 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín v dávkovacej skupine je konzistentné s odporučeným dávkovaním.

‡ Za východiskové hodnoty pre skupinu prevedenú z placebo na lumakaftor 400 mg každých 12 hodín/ivakaftoru 250 mg každých 12 hodín sa brala východisková hodnota zo skúšania 809-105. Za východiskové hodnoty pre skupinu na lumakaftore 400 mg každých 12 hodín/ivakaftore 250 mg každých 12 hodín sa brala východisková hodnota zo skúšaní 809-103 a 809-104.

Skúšanie u pacientov s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie F508del v gène CFTR

Skúšanie 809-102 bolo multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebo kontrolované skúšanie fázy 2 pre 125 pacientov s CF vo veku 18 rokov a starších, ktorí majú ppFEV₁ od 40 do 90 vrátane, a majú mutáciu *F508del* na jednej alele plus druhú alelu s mutáciou predpovedajúcou nedostatok produkcie CFTR alebo CFTR, ktoré nereaguje na ivakaftor *in vitro*.

Pacienti užívali buď lumakaftor/ivakaftor (n = 62) alebo placebo (n = 63) navyše k svojej predpísanej terapii CF. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo zlepšenie funkcie pľúc určené ako stredná hodnota absolútneho rozdielu ppFEV₁ medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 56. deň. Liečba lumakaftorom/ivakaftorom nemala za následok významné zlepšenie ppFEV₁ v porovnaní s placebom u pacientov s CF, heterozygotných nosičov mutácie *F508del* v géne *CFTR* (rozdiel v liečbe 0,60 [P = 0,5978]) a žiadne významné zlepšenie BMI alebo hmotnosti (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Skúšanie u pacientov s CF vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v géne CFTR

Skúšanie 809-109 bola 24-týždňová, placebom kontrolovaná klinická štúdia fázy 3 u 204 pacientov s CF vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,8 rokov). Skúšanie 809-109 hodnotilo osoby s indexom pľúcneho klirensu (*lung clearance index- LCI_{2,5}*) $\geq 7,5$ pri skríningu pri prvej návšteve (priemer LCI_{2,5} bol 10,28 pred začiatkom liečby [rozmedzie: 6,55 až 16,38]) a ppFEV₁ ≥ 70 pri skríningu (priemer ppFEV₁ bol 89,8 pred začiatkom liečby [rozmedzie: 48,6 až 119,6]). Pacienti dostávali buď lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín (n = 103) alebo placebo (n = 101) okrem ich predpísanej liečby CF. Pacienti, ktorí mali 2 alebo viackrát vyššie hodnoty funkčných pečeňových testov (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 -krát ULN), alebo ALT alebo AST > 5-krát ULN alebo celkový bilirubín > 2-krát ULN boli vylúčení.

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bola absolútna zmena v LCI_{2,5} od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Sekundárny kľúčový koncový ukazovateľ zahŕňal priemer absolútnej zmeny chloridov v pote od východiskovej hodnoty do 15. dňa, 4. týždňa a 24. týždňa (pozri Farmakodynamické vlastnosti), absolútnu zmenu BMI od východiskovej hodnoty v 24. týždni, absolútnu zmenu v CFQ-R respiračnej domény od východiskovej hodnoty do 24. týždňa. Tieto výsledky sú zhrnuté v tabuľke 8 nižšie:

Tabuľka 8: Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkov v skúšaní 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg každých 12 hod (n = 103)
Primárny koncový ukazovateľ			
Absolútna zmena v indexe pľúcneho klirensu (LCI_{2,5}) od východiskovej hodnoty do 24. týždňa	Rozdiel v liečbe	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Zmena v rámci skupiny	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Kľúčové sekundárne koncové body*			
Absolútna zmena v BMI v týždni 24 (kg/m²)	Rozdiel v liečbe	–	0,11 (P = 0,2522)
	Zmena v rámci skupiny	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolútna zmena v skóre CFQ-R respiračnej domény do 24. týždňa (body)	Rozdiel v liečbe	–	2,5 (P = 0,0628)
	Zmena v rámci skupiny	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Skúšanie obsahovalo kľúčový sekundárny a ďalšie sekundárne koncové ukazovatele.

Percentuálny predpoklad FEV₁ bol tiež vyhodnotený ako klinicky zmysluplný ďalší sekundárny koncový bod. U pacientov s lumakaftorom/ivakaftorom bol rozdiel v liečbe pre absolútnu zmenu v ppFEV₁ od východiskovej hodnoty do 24. týždňa 2,4 (P = 0,0182).

Pacienti s CF vo veku 6 rokov a starší zo skúšania 809-011 a skúšania 809-109 boli zaradení do multicentrickej, pokračovacej predĺženej štúdie fázy 3 (skúšanie 809-110). Toto predĺžené skúšanie bolo navrhnuté za účelom zhodnotenia bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby lumakaftorom/ivakaftorom. Z 262 pacientov, ktorí boli liečení akoukoľvek liečbou v skúšaní 809-011 alebo v skúšaní 809-109, bolo 239 (91 %) pacientov liečených aktívnou liečbou (pacientom vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov bol podávaný lumakaftor 200 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod; pacientom vo veku \geq 12 rokov bol podávaný lumakaftor 400 mg každých 12 hod/ivakaftor 250 mg každých 12 hod) v predĺženej štúdii počas ďalších až 96 týždňov (t.j. celkovo až 120 týždňov) (pozri časť 4.8). Výsledky sekundárnej účinnosti a počet prípadov pľúcnej exacerbácie na pacientorok sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Dlhodobý účinok lumakaftoru/ivakaftoru v skúšaní 809-110

	Placebo s prechodom na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n=96)*		lumakaftor/ivakaftor - lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n=143)*	
Východisková hodnota a koncový ukazovateľ	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)
	n = 101		n = 128	
Východisková hodnota LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty LCI_{2,5}				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Východisková hodnota BMI (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolútna zmena od východiskovej hodnoty BMI (kg/m²)				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Východisková hodnota CFQ-R‡ skóre respiračnej domény (body)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolútna zmena CFQ-R skóre respiračnej domény (body)				
Týždeň 96 predĺženia		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

	Placebo s prechodom na lumakaftor/ivakaftor (P-L/I) (n=96)*		lumakaftor/ivakaftor - lumakaftor/ivakaftor (L/I-L/I) (n=143)*	
Východisková hodnota a koncový ukazovateľ	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)	Priemer (SD)	Priemery stanovené metódou najmenších štvorcov (95 % CI)
Počet pulmonálnych exacerbácií (udalostí) (skúšanie 809-109 FAS a ROS)[†]				
Počet udalostí na pacientorok (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Jedinci, ktorí dostávali placebo v skúšaní 809-109 (n = 96) a prešli na aktívnu liečbu LUM/IVA v predĺženej štúdií (P-L/I). Jedinci, ktorí boli liečení LUM/IVA v niektorej z pôvodných štúdií [skúšanie 809-011 (n = 49) alebo skúšanie 809-109 (n = 94)] a pokračovali v aktívnej liečbe LUM/IVA v predĺžení (L/I-L/I).

‡Východisková hodnota pre obe skupiny (P-L/I a L/I-L/I) bola východisková hodnota v skúšaní 809-011 a skúšaní 809-109 (pôvodná štúdiá) a zodpovedajúce n sa vzťahuje na súbor pre analýzu v pôvodných štúdií.

**Podštúdiá LCI zahŕňala 117 jedincov v skupine L/I-L/I a 96 jedincov v skupine P-L/I.

†FAS = set pre úplnú analýzu (n = 103) zahŕňal jedincov, ktorí boli liečení L/I v skúšaní 809-109 a skúšaní 809-110, s hodnotením celkového obdobia štúdie L/I; ROS = pokračovací súbor (n = 96) zahŕňal jedincov, ktorým bolo podávané placebo v skúšaní 809-109 a L/I v skúšaní 809-110, s hodnotením obdobia aktuálneho skúšania 809-110.

Skúšanie 809-115: Štúdiá týkajúca sa bezpečnosti a znášanlivosti u pediatrických pacientov s CF vo veku 2 až 5 rokov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v géne CFTR

Skúšanie 809-115 hodnotilo 60 pacientov vo veku 2 až 5 rokov (priemerný vek 3,7 rokov) pri skríningu. Podľa telesnej hmotnosti pri skríningu dostávali pacienti granulát zmiešaný s jedlom každých 12 hodín v dávke lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg u pacientov s hmotnosťou pod 14 kg (n = 19) alebo lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg u pacientov s hmotnosťou 14 kg alebo viac (n = 41) po dobu 24 týždňov spolu s ostatnou predpísanou terapiou na CF. Na zhodnotenie účinkov obdobia bez liečby mali pacienti bezpečnostnú následnú návštevu po 2 týždňoch obdobia vymývania. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali absolútnu zmenu chloridov v pote v 24. týždni od východiskovej hodnoty a absolútnu zmenu chloridov v pote v 26. týždni od 24. týždňa (pozri Farmakodynamické účinky) takisto ako koncové ukazovatele uvedené v tabuľke 10. Klinický význam rozsahu týchto zmien u detí vo veku 2 až 5 rokov s cystickou fibrózou nebol pri dlhodobej liečbe jednoznačne stanovený.

Tabuľka 10: Zhodnotenie sekundárnych výsledkov v skúšaní 809-115

Sekundárne koncové ukazovatele*	LUM/IVA
Absolútna zmena body mass index (BMI) od východiskovej hodnoty	n = 57 0,27 95 % CI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Absolútna zmena z-skóre BMI vzhľadom na vek od východiskovej hodnoty	n = 57 0,29 95 % CI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Absolútna zmena hmotnosti od východiskovej hodnoty (kg)	n = 57 1,4 95 % CI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Absolútna zmena z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek od východiskovej hodnoty	n = 57 0,26 95 % CI: 0,15; 0,38; P < 0,0001

Absolútna zmena vzrastu od východiskovej hodnoty (v cm)	n = 57 3,6 95 % CI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Absolútna zmena z-skóre vzrastu vzhľadom na vek od východiskovej hodnoty	n = 57 0,09 95 % CI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Absolútna zmena hodnôt fekálnej elastázy-1 (FE-1) od východiskovej hodnoty (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

Poznámka: P hodnoty v tabuľke sú nominálne

* Absolútnou zmenou od východiskovej hodnoty pre uvedené koncové ukazovatele je priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty v 24. týždni.

** Všetci pacienti vykazovali na začiatku skúšania pankreatickú nedostatočnosť. Traja zo 48 pacientov, ktorí mali východiskové hodnoty fekálnej elastázy-1 < 100 µg/g, dosiahli v 24. týždni hodnoty ≥ 200 µg/g.

Skúšanie 809-122: Štúdia bezpečnosti a znášateľnosti u pediatrických pacientov s CF vo veku 1 rok až menej ako 2 roky, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie F508del v gène CFTR

V časti B skúšania 809-122 bol primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti a znášateľnosti hodnotený u 46 pacientov počas 24 týždňov (priemerný vek na začiatku štúdie 18,1 mesiaca). Hodnotené sekundárne koncové ukazovatele boli farmakokinetika a absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni od východiskovej hodnoty (pozri Farmakodynamické účinky). Podľa telesnej hmotnosti pri skríningu dostávali pacienti granulát zmiešaný s jedlom každých 12 hodín počas 24 týždňov v dávke lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg (pacienti s hmotnosťou 7 kg až < 9 kg) alebo lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg (pacienti s hmotnosťou 9 kg až < 14 kg) alebo lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg (pacienti s hmotnosťou ≥ 14 kg) spolu s ostatnou predpísanou terapiou na CF. Na zhodnotenie účinkov obdobia bez liečby mali pacienti bezpečnostnú následnú návštevu po 2 týždňoch obdobia vymývania.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Orkambi v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia (AUC) lumakaftoru je približne 2-násobne vyššia u zdravých dospelých dobrovoľníkov v porovnaní s expozíciou u pacientov s CF. Expozícia ivakaftoru je podobná medzi zdravými dospelými dobrovoľníkmi a pacientmi s CF. Po dávkovaní dvakrát denne bol ustálený stav plazmatickej koncentrácie u zdravých jedincov dosiahnutý všeobecne približne po 7 dňoch liečby s akumulárnym pomerom približne 1,9 pre lumakaftor. Ustálený stav expozície ivakaftoru je nižší ako pri 1. dni kvôli indukčnému účinku CYP3A lumakaftorom (pozri časť 4.5).

Po perorálnom podaní lumakaftoru 400 mg každých 12 hod/ivakaftoru 250 mg každých 12 hod po jedle boli namerané hodnoty v ustálenom stave (±SD) pre AUC_{0-12hod} a C_{max} 198 (64,8) µg·h/ml a 25,0 (7,96) µg/ml pre lumakaftor v uvedenom poradí a 3,66 (2,25) µg·h/ml a 0,602 (0,304) µg/ml pre ivakaftor. Po perorálnom podaní ivakaftoru samotného ako 150 mg každých 12 hod boli namerané hodnoty v rovnovážnom stave (±SD) pre AUC_{0-12h} a C_{max} pri 9,08 (3,20) µg·h/ml a 1,12 (0,319) µg/m v uvedenom poradí.

Absorpcia

Po opakovanom podaní perorálnej dávky lumakaftoru sa expozícia lumakaftoru zvyčajne úmerne zvýšila s dávkou od 50 mg do 1 000 mg každých 24 hodín. Expozícia lumakaftoru sa zvýšila približne

2,0-násobne pri podaní s jedlom obsahujúcim tuky v porovnaní s podaním nalačno. Medián (rozmedzie) T_{max} lumakaftoru po jedle je približne 4,0 hodiny (2,0; 9,0).

Po opakovanom podaní perorálnej dávky ivakaftoru v kombinácii s lumakaftorom sa expozícia ivakaftoru zvyčajne zvýšila úmerne s dávkou od 150 mg každých 12 hodín do 250 mg každých 12 hodín. Expozícia ivakaftoru pri podaní v kombinácii s lumakaftorom sa zvýšila u zdravých dobrovoľníkov približne 3-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky. Preto sa má lumakaftor/ivakaftor podávať s jedlom obsahujúcim tuky. Medián (rozmedzie) T_{max} po jedle je približne 4,0 hodiny (2,0; 6,0).

Distribúcia

Približne 99 % lumakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Po perorálnom podaní 400 mg lumakaftoru každých 12 hodín u pacientov s CF po jedle bol zdanlivý distribučný objem pre centrálnu a periférnu kompartmenty [variačný koeficient ako percento (CV)] 23,5 l (48,7 %) a 33,3 l (30,5 %).

Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa 1-kyslý glykoproteín a albumín. Po perorálnom podaní 250 mg ivakaftoru každých 12 hodín v kombinácii s lumakaftorom boli zdanlivé distribučné objemy pre centrálnu a periférnu kompartmenty (CV) 95,0 l (53,9 %), respektíve 201 l (26,6 %).

In vitro štúdie naznačujú, že lumakaftor je substrát proteínu zodpovedného za rezistenciu pri karcinóme prsníka (BCRP).

Biotransformácia

Lumakaftor nie je u ľudí extenzívne metabolizovaný s väčšinou lumakaftoru vylúčenou v nezmenenej forme v stolici. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že lumakaftor je metabolizovaný predovšetkým oxidáciou a glukuronidáciou.

Ivakaftor je u ľudí extenzívne metabolizovaný. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že ivakaftor je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A. M1 a M6 sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. Účinnosť metabolitu M1 zodpovedá približne jednej šiestine účinnosti ivakaftoru a M1 sa považuje za farmakologicky aktívny. M6 má menej ako jednu pätidesiatinu účinnosti ivakaftoru a nepovažuje sa za farmakologicky aktívny.

Eliminácia

Po perorálnom podaní lumakaftoru sa väčšina lumakaftoru (51 %) vylúči nezmenená v stolici. Zanedbateľné množstvo lumakaftoru sa vylúči ako nezmenené liečivo močom. Zdanlivý terminálny polčas je približne 26 hodín. Zdanlivý klírens CL/F (CV) lumakaftoru pre pacientov s CF bol 2,38 l/hod (29,4 %).

Po perorálnom podaní samotného ivakaftoru sa väčšina (87,8 %) eliminuje v stolici po metabolickej premene. Zanedbateľné množstvo ivakaftoru sa vylúči močom v nezmenenej podobe. U zdravých jedincov je polčas ivakaftoru po podaní s lumakaftorom približne 9 hodín. Typický CL/F (CV) ivakaftoru po podaní v kombinácii s lumakaftorom bol u pacientov s CF 25,1 l/h (40,5 %).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podávaní lumakaftoru/ivakaftoru 10 dní mali jedinci so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) vyššiu expozíciu (AUC_{0-12hod} o približne 50 % a C_{max} o približne 30 %) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Vplyv miernej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A, skóre 5 až 6) na farmakokinetiku

lumakaftoru v kombinácii s ivakaftorom sa neskúmal, ale predpokladá sa zvýšenie expozície nižšie ako 50 %.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) sa neuskutočnili štúdie, ale predpokladá sa, že expozícia bude vyššia ako u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s lumakaftorom/ivakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí sa zistila minimálna eliminácia lumakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 8,6 % z celkovej rádioaktivity sa vylúčilo močom a 0,18 % sa vylúčilo v nezmenenej podobe). Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí s ivakaftorom sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 6,6 % z celkovej dávky rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Populačná farmakokinetická analýza klírensu v porovnaní s klírensom kreatinínu nevykazuje žiadny trend u jedincov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť lumakaftoru/ivakaftoru u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších neboli skúmané.

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku lumakaftoru sa hodnotil pomocou údajov populačnej farmakokinetiky z klinických štúdií lumakaftoru v kombinácii s ivakaftorom. Výsledky neukázali žiaden klinicky významný rozdiel vo farmakokinetických parametroch lumakaftoru alebo ivakaftoru medzi mužmi a ženami. Na základe pohlavia nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Expozície u dospelých a v pediatrických populáciách sú podobné, na základe populačných analýz (PK) znázornených v tabuľke 11 nižšie:

Tabuľka 11: Priemerná (SD) expozícia lumakaftoru a ivakaftoru podľa veku

Veková skupina	Hmotnosť	Dávka	Priemerná (SD) AUC _{ss} lumakaftoru (µg*hod/ml)	Priemerná (SD) AUC _{ss} ivakaftoru (µg*hod/ml)
Pacienti vo veku 1 až < 2 roky	7 kg až < 9 kg n = 1	vrecko lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg každých 12 hodín	234	7,98
	9 kg až < 14 kg n = 44	vrecko lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg každých 12 hodín	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥ 14 kg n = 1	vrecko lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg každých 12 hodín	116	5,82
Pacienti vo veku 2 až 5 rokov	< 14 kg n = 20	vrecko lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg každých 12 hodín	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥ 14 kg n = 42	vrecko lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg každých 12 hodín	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacienti vo veku 6 až < 12 rokov	- n = 62	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacienti vo veku 12 až < 18 rokov	- n = 98	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Pacienti vo veku 18 rokov a starší	- n=55	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg každých 12 hodín	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Poznámka: Expozície u pacientov vo veku menej ako 18 rokov sú z populačných PK analýz.

Expozície u dospelých pacientov sú z nekompartmentových analýz.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lumakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické štúdie týkajúce sa hodnotenia fototoxického potenciálu lumakaftoru neboli vykonané, hoci na základe zhodnotenia dostupných predklinických a klinických údajov sa fototoxicita nepredpokladá.

Ivakaftor

Účinky v štúdiách s opakovaným podaním sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie (> 25-násobne, > 45-násobne a > 35-násobne pre myši, mačky, potkany a psy) ako je maximálna expozícia ivakaftoru u ľudí pri podávaní Orkambi, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Predklinické údaje, založené na obvyklých štúdiách genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne zvláštne riziko pre ľudí.

Bezpečnostná farmakológia

Ivakaftor vyvolal od koncentrácie závislý inhibičný účinok na koncové časti proteínu hERG (*human ether- γ -go-go related gene*) s IC₁₅ 5,5 µM, v porovnaní s C_{max} (1,5 µM) pre ivakaftor pri terapeutickom dávkovaní lumakaftoru/ivakaftoru. V telemetrickej štúdii u psov s jednorazovými dávkami až do 60 mg/kg ani pri EKG meraniach zo štúdií s opakovanou dávkou s trvaním až do 1 roka pri dávkovej hladine 60 mg/kg/deň u psov (C_{max} po 365 dňoch = 36,2 až 47,6 ěM) sa však nepozorovalo predĺženie QT intervalu indukované ivakaftorom. Ivakaftor vyvolal od dávky závislé,

avšak prechodné zvýšenie parametrov krvného tlaku u psov v jednorazových perorálnych dávkach až do 60 mg/kg (pozri časť 5.1).

Gravidita a fertilita

Ivakaftor nebol teratogénny pri perorálnom podaní gravidným potkanom a králikom počas štádia organogenézy fetálneho vývoja pri dávkach približne 7-násobku (expozícia ivakaftoru a metabolitov), respektíve 46-násobku expozície ivakaftoru u človeka pri terapeutickojej dávke lumakaftoru/ivakaftoru. Pri dávkach toxických pre matku spôsobil ivakaftor u potkanov zníženie telesnej hmotnosti plodu, zvýšenie incidencie variácií krčných rebier, hypoplastických rebier, zvlhnenie rebier a sternálnych nepravidelností, vrátane fúzií. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Ivakaftor znížil ukazovatele fertility a reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc potkanov pri dávke 200 mg/kg/deň (dosahujúc expozície 11-násobku, respektíve 7-násobku expozícií pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí ivakaftorovej zložky Orkambi, založených na sumárnych AUC ivakaftoru a jeho metabolitov extrapolovaných z expozícií dosiahnutých na 90. deň pri podaní 150 mg/kg/deň v 6-mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity s opakovaným podaním a z expozícií v 17. gestačnom dni v pilotnej štúdiu embryofetálneho vývoja u tohto druhu), keď boli samice dávkované pred a počas skorého štádia gravidity. Nebol pozorovaný žiaden vplyv na ukazovatele fertility a reprodukčnej výkonnosti u samcov a samíc pri dávke ≤ 100 mg/kg/deň (dosahujúc expozície približne 8-násobku, respektíve 5-násobku expozícií pri maximálnej odporúčanej dávke ivakaftoru, zložke Orkambi, založených na sumárnych AUC ivakaftoru a jeho metabolitov extrapolovaných z expozícií z 90. dňa pri podaní 100 mg/kg/deň v 6-mesiacov trvajúcej štúdiu toxicity s opakovaným podaním a v embryofetálnej štúdiu v 17. gestačnom dni u tohto druhu). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval transplacentárny prestup ivakaftoru.

Perinatálny a postnatálny vývoj

Ivakaftor nespôsobil vývojové defekty u potomkov gravidných potkanov, ktorí dostávali liek perorálne od gravidity po pôrod a odstavenie v dávke 100 mg/kg/deň (expozície pri pôrode, ktoré boli približne 4-násobné oproti expozíciám získaným pri maximálnej odporúčanej dávke ivakaftorovej zložky v Orkambi u ľudí, na základe súhrnných AUC ivakaftoru a jeho metabolitov). Dávky nad 100 mg/kg/deň viedli k zníženiu indexov prežívania a laktácie na 92 % a 98 % kontrolných hodnôt, v uvedenom poradí, rovnako ako k zníženiu telesnej hmotnosti mláďat.

Juvenilné zvieratá

Prípady katarakty boli pozorované u mláďat potkanov pri dávke ivakaftoru 0,32-násobku maximálnej odporúčanej dávky na základe systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov, ak je podávaný s lumakaftorom ako Orkambi. Prípady katarakty neboli pozorované u plodov pochádzajúcich z potkaních matiek liečených počas organogenézy fetálneho vývoja, potkaních mláďat vystavených do určitej miery požitím mlieka až do odstavenia alebo v štúdiách toxicity po opakovanom podaní ivakaftoru. Potenciálny význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

Lumakaftor a ivakaftor

Štúdie toxicity po opakovanom podaní zahŕňajúce súbežné podávanie lumakaftoru a ivakaftoru neobjavili žiadne špeciálne riziká pre ľudí z hľadiska potenciálu prídavnej alebo synergickej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ kroskarmelózy
Acetát sukcinát hypromelózy
Povidón (K30)
Laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Preukázaná stabilita zmesi po zmiešaní je jedna hodina.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Orkambi granulát je zabalený vo vrecku z laminátovej fólie [biaxiálne orientovaný polyetyléntereftalát/polyetylén/fólia/polyetylén (BOPET/PE/fólia/PE)].

Balenie obsahuje 56 vreciek (4 obaly so 14 vreckami v jednom obale).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severné Írsko
BT63 5UA
Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES) Na základe schváleného protokolu má žiadateľ vykonať dlhodobú štúdiu účinnosti za účelom porovnania progresie ochorenia u detí s CF, ktoré sú homozygotní nosiči mutácie <i>F508del – CFTR</i> a na začiatku liečby Orkambi sú vo veku 1 až 5 rokov, s progresiou ochorenia v zodpovedajúcej, spárovanej kohorte detí s CF, ktoré nikdy neboli liečené Orkambi, navyše s longitudinálnou historickou kohortou.</p>	<p>Priebežná analýza: december 2022</p> <p>Záverečná správa: december 2025</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

112 filmom obalených tabliet (4 balenia po 28 tabliet).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orkambi tablety 100/125

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VNÚTORNÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
PRETLAČOVACIE BALENIE**

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg tablety
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Ráno

Večer

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – MULTIBALENIE – S BLUE BOXOM

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 112 (4 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHDNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/001 112 filmom obalených tabliet (4 balenia po 28 tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Orkambi tablety 200/125

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽA PRE MULTIBALENIE**

BEZ BLUE BOXU

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 200 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

Súčasť multibalenia, nemôže byť predané samostatne

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Po Ut St Št Pi So Ne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/001 112 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
PRETLAČOVACIE BALENIE**

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 200 mg/125 mg tablety

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Ráno

Večer

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v jednom obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tu nadvihnite a otvorte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Orkambi granulát 100/125

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OBAL NA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pokyny na použitie:

Celý obsah vrecka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Celú zmes skonzumujte. Zmes užite do jednej hodiny po zmiešaní, krátko pred alebo po jedle alebo občerstvení obsahujúcom tuky.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Ráno

Večer

Pred otvorením nového obalu užite všetky dávky v obale na 7 dní.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Orkambi 100 mg/125 mg granulát

lumacaftorum/ivacaftorum

Na perorálne použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA NA VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 150 mg lumakaftoru a 188 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v jednom obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tu nadvihnite a otvorte

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Orkambi granulát 150/188

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OBAL NA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 150 mg lumakaftoru a 188 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pokyny na použitie:

Celý obsah vrecka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Celú zmes skonzumujte. Zmes užite do jednej hodiny po zmiešaní, krátko pred alebo po jedle alebo občerstvení obsahujúcom tuky.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Ráno

Večer

Pred otvorením nového obalu užite všetky dávky v obale na 7 dní.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Orkambi 150 mg/188 mg granulát

lumacaftorum/ivacaftorum

Na perorálne použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 75 mg lumakaftoru a 94 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v jednom obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Tu nadvihnite a otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Orkambi granulát 75/94

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OBAL NA VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku

lumacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko s granulátom obsahuje 75 mg lumakaftoru a 94 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pokyny na použitie

Celý obsah vrecka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek, ktoré majú izbovú alebo nižšiu teplotu. Celú zmes skonzumujte. Zmes užite do jednej hodiny po zmiešaní, krátko pred alebo po jedle alebo občerstvení obsahujúcom tuky.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie

Ráno

Večer

Pred otvorením nového obalu užite všetky dávky v obale na 7 dní.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1059/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Orkambi 75 mg/94 mg granulát

lumacaftorum/ivacaftorum

Na perorálne použitie

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

g
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety
Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety
lumakaftor (*lumacaftorum*)/ivakaftor (*ivacaftorum*)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Orkambi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orkambi
3. Ako užívať Orkambi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orkambi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orkambi a na čo sa používa

Orkambi obsahuje dve liečivá, lumakaftor a ivakaftor. Jedná sa o liek určený na dlhodobú liečbu cystickej fibrózy (CF) u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú špecifickú zmenu (nazývanú mutácia *F508del*) postihujúcu gén pre proteín nazvaný CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ktorý hrá dôležitú úlohu v regulácii prúdenia hlienu v pľúcach. Ľudia s touto mutáciou budú produkovať abnormálny CFTR proteín. Bunky obsahujú dve kópie génu *CFTR*; Orkambi sa používa u pacientov, ktorí majú obidve kópie postihnuté mutáciou *F508del* (homozygoti).

Lumakaftor a ivakaftor pracujú spoločne na zlepšení funkcie abnormálneho proteínu CFTR. Lumakaftor zvyšuje množstvo dostupného CFTR a ivakaftor pomáha abnormálnemu proteínu pracovať normálnym spôsobom.

Orkambi môže uľahčiť dýchanie zlepšením funkcie pľúc. Tiež si môžete všimnúť, že je jednoduchšie pribrať na váhe.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Orkambi

Neužívajte Orkambi

- ak ste alergický na lumakaftor, ivakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Orkambi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Orkambi sa má používať len u tých pacientov, ktorí **majú dve kópie mutácie *F508del*** v géne *CFTR*.

Pred užitím Orkambi sa obráťte na svojho lekára, ak vám bolo povedané, že trpíte **ochorením pečene alebo obličiek**, pretože váš lekár bude možno musieť upraviť dávku Orkambi.

U niektorých pacientov užívajúcich Orkambi boli často pozorované nezvyčajné výsledky krvných vyšetrení pečene. Okamžite informujte svojho lekára, ak trpíte ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom problémov s pečeňou:

- Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha (nadbrušku)
- Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Tmavý moč
- Zmätenosť

Váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval vašu pečeň pred užívaním a počas užívania Orkambi, predovšetkým počas prvého roka.

Počas užívania Orkambi bola u pacientov hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a samovražedného správania), ktorá sa zvyčajne vyskytla počas prvých troch mesiacov liečby. Ihneď sa poraďte s lekárom, ak sa u vás (alebo u niekoho, kto užíva tento liek) vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody alebo myšlienky na sebapoškodenie alebo samovraždu; môže ísť o prejavy depresie.

Na začiatku liečby Orkambi boli u pacientov, najmä u tých so slabou funkciou pľúc, pozorované respiračné príhody ako **dýchavičnosť alebo nepríjemný pocit na hrudi, alebo zúženie dýchacích ciest**. Ak máte slabú funkciu pľúc, váš lekár vás bude na začiatku liečby Orkambi pozorne monitorovať.

U niektorých pacientov liečených Orkambi bolo pozorované **zvýšenie krvného tlaku**. váš lekár môže počas liečby liekom Orkambi kontrolovať váš krvný tlak.

U niektorých detí a dospelých liečených Orkambi alebo samotným ivakaftorom (jednou zo zložiek Orkambi), boli zaznamenané **abnormality očnej šošovky** (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak.

Váš lekár vám urobí očné vyšetrenie pred a počas liečby Orkambi.

Orkambi sa neodporúča u pacientov, ktorí podstúpili **orgánovú transplantáciu**.

Deti mladšie ako 6 rokov

Tablety Orkambi nie sú určené pre používanie u detí mladších ako 6 rokov. Pre deti mladšie ako 6 rokov sú vhodnejšie iné formy tohto lieku (granulát vo vrecku), opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

Iné lieky a Orkambi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým informujte svojho lekára, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- Antibiotiká (používané na liečbu bakteriálnych infekcií) napríklad: telitromycín, klaritromycín, rifampicín, rifabutín, erytromycín.
- Antikonvulzíva (používané na liečbu epileptických záchvatov) napríklad: fenobarbital, karbamazepín, fenytoín.
- Benzodiazepíny (používané na liečbu úzkosti, nespavosti [insomnie], nepokoja, atď.) napríklad: midazolam, triazolam.

- Antimykotiká (používané na liečbu hubových infekcií) napríklad: flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol.
- Imunosupresíva (používané po transplantácii orgánov) napríklad: cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus.
- Rastlinné prípravky, napríklad: ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- Antihistaminiká (používané na liečbu alergií a/alebo astmy) napríklad: montelukast, fexofenadín.
- Antidepresíva (používané na liečbu depresii) napríklad: citalopram, escitalopram, sertralín, bupropión.
- Antiflogistiká (používané na liečbu zápalu) napríklad: ibuprofén.
- Blokátory H₂ (používané na redukcii množstva žalúdočnej kyseliny) napríklad: ranitidín.
- Srdcové glykozidy (používané na liečbu mierneho až stredne závažného kongestívneho zlyhania srdca a abnormálneho srdcového rytmu nazývaného fibrilácia predsiení) napríklad: digoxín.
- Antikoagulanciá (používané na prevenciu tvorby a zväčšovania krvných zrazenín v krvných cievach) napríklad: warfarín, dabigatran.
- Antikoncepcia (používaná ako prevencia gravidity): perorálna, injekčná a implantačná antikoncepcia, rovnako ako kožné náplasti, ktoré môžu obsahovať etinylestradiol, noretindrón a ďalšie progestagény. V priebehu užívania Orkambi tieto metódy nemôžu byť považované za spoľahlivú metódu antikoncepcie.
- Kortikosteroidy (používané na liečbu zápalu): metylprednizolón, prednizón.
- Inhibítory protónovej pumpy (používané na liečbu refluxu a vredov): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol.
- Perorálne antidiabetiká (používané na liečbu diabetu 2. typu): repaglinid.

U pacientov užívajúcich Orkambi boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy moču na tetrahydrokanabinol (THC - aktívna zložka marihuany). Váš lekár môže požiadať o ďalší test na potvrdenie výsledkov.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak je to možné, je lepšie vyhnúť sa užívaniu Orkambi v priebehu tehotenstva, váš lekár vám pomôže pri rozhodovaní, čo je najlepšie pre vás a vaše dieťa.

Ivakaftor a lumakaftor sa vylučujú do materského mlieka. Ak plánujete dojčiť, pred užitím Orkambi sa poraďte so svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či vám odporučí aby ste prestali dojčiť

alebo zastavili liečbu lumakaftorom/ivakaftorom. Váš lekár bude brať do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U **pacientov užívajúcich ivakaftor**, zložku Orkambi, **sa zaznamenali závraty**, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u vás objavia závraty, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ tieto príznaky neustúpia.

Ak sa u dieťaťa pri užívaní Orkambi objavia závraty, odporúča sa, aby nejazdilo na bicykli alebo aby nerobilo čokoľvek iné, čo vyžaduje jeho plnú pozornosť, kým príznaky nevymiznú.

Orkambi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Orkambi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 6 rokov a viac je dve tablety ráno a dve tablety večer (po 12 hodinách). To je celková denná dávka v štyroch tabletách za deň, ktoré sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky.

Sú rôzne sily tabliet Orkambi pre rôzne vekové skupiny. Skontrolujte, či ste dostali správne tablety (nižšie):

Vek	Tablety	Dávka	
		Ráno	Večer
6 až < 12 rokov	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tablety	2 tablety
12 rokov a starší	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tablety	2 tablety

Orkambi môžete začať užívať ktorýkoľvek deň v týždni.

Ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s pečeňou, váš lekár vám možno bude musieť znížiť dávku Orkambi, pretože vaša pečeň nevylučuje Orkambi tak rýchlo, ako u ľudí s normálnou funkciou pečene.

- **Stredne závažné problémy s pečeňou:** dávka môže byť znížená na dve tablety ráno a jednu tabletu večer.
- **Závažné problémy s pečeňou:** dávka môže byť znížená na jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer. Na základe klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže lekár rozhodnúť znížiť vám frekvenciu podania dávky.

Spôsob podania

Orkambi je určené na perorálne použitie. Prehltnite tablety vcelku. Tablety nežužívajte, nelámate ani nerozpúšťajte.

Užívanie Orkambi s jedlom obsahujúcim tuky je dôležité pre dosiahnutie správnych hladín liečiva v tele. Tesne pred alebo po podaní Orkambi má byť užitý jedlo alebo občerstvenie s obsahom tukov.

Jedlá a občerstvenie odporúčané v pokynoch pre CF alebo jedlá odporúčané v nutričných smerniciach obsahujú adekvátne množstvo tuku. Príklady jedál a občerstvení, ktoré obsahujú tuky, sú tie, ktoré sú pripravené s maslom alebo olejom alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka. Príklady ďalších jedál obsahujúcich tuky sú:

- Syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty
- Mäso, tučné ryby
- Avokádo, hummus (pomazánka na báze cíceru a olivového oleja), produkty na báze sóje (tofu)
- Výživové tyčinky alebo nápoje

Ak užijete viac Orkambi, ako máte

Porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, vezmite si so sebou svoje lieky a písomnú informáciu. Môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť Orkambi

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od času, kedy ste mali užiť dávku, vynechanú dávku užite. V inom prípade počkajte do ďalšej plánovanej dávky a užite ju vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Orkambi

Mali by ste užívať lieky ako vám predpísal lekár aj v prípade, že sa cítite dobre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Vedľajšie účinky hlásené pre Orkambi alebo ivakaftor samostatne (jedno z liečiv Orkambi) sú vymenované nižšie a môžu sa vyskytnúť pri užívaní Orkambi.

Závažné vedľajšie účinky Orkambi zahŕňajú zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi, poškodenie pečene a zhoršenie už existujúceho závažného ochorenia pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť smrteľné. Tieto závažné vedľajšie účinky sú menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb).

Informujte svojho lekára ihneď, ak máte niektoré z nasledujúcich príznakov:

- Bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti
- Zožltnutie kože alebo bielej časti vašich očí
- Stratu chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Zmätenosť
- Tmavý moč

Depresia

Medzi prejavy patrí smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Produktívny kašeľ
- Pocit plného nosa
- Dýchavičnosť
- Bolesť hlavy
- Bolesť brucha (žalúdka)
- Hnačka
- Zvýšené množstvo hlienu
- Nevoľnosť
- Bežné nachladnutie*
- Závrat*
- Zmeny typu baktérií v hliene*

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Tlak na hrudi
- Zúženie dýchacích ciest
- Kongescia prínosových dutín*
- Upchatý nos alebo výtok z nosa
- Infekcie horných dýchacích ciest
- Bolesť hrdla
- Začervenanie v krku*
- Vyrážka
- Plynatosť
- Vracanie
- Zvýšená hladina enzýmu v krvi (kreatínfosfokinázy v krvi)
- Vysoké hladiny pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch
- Nepravidelná menštruácia (menzes) alebo bolesť počas menštruácie
- Bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu*
- Zvonenie v ušiach*
- Začervenanie vnútri ucha*
- Porucha vnútorného ucha (závraty alebo pocit točenia)*
- Hrčka v prsníku*

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- Abnormálna menštruácia, vrátane absencie alebo nepravidelnej menštruácie, alebo častejšieho, alebo ťažšieho menštruačného krvácania
- Zvýšenie krvného tlaku
- Opuch ucha*
- Zápal prsníka*
- Zväčšenie prsníkov u mužov*
- Zmeny alebo bolesti bradavky*

*Vedľajšie účinky pozorované pre samostatný ivakaftor.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

Vedľajšie účinky pozorované u detí sú podobné vedľajším účinkom u dospelých a dospievajúcich. Avšak zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi sa vyskytovalo častejšie u mladších detí ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orkambi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orkambi obsahuje

Liečivá sú lumakaftor a ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety a Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety:

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza; sodná soľ kroskarmelózy; acetát sukcinát hypromelózy; povidón (K30); laurylsíran sodný a stearát horečnatý (pozri časť 2 “Orkambi obsahuje sodík”).
- Obal: polyvinylalkohol; oxid titaničitý (E171); makrogol 3350; mastenec; karmín (E120); hlinitý lak žiarivá modrá FCF (E133) a hlinitý lak indigokarmínu (E132).
- Atrament: šelak; čierny oxid železitý (E172); propylénglykol a hydroxid amónny.

Ako vyzerá Orkambi a obsah balenia

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety

Orkambi 100 mg/125 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové tablety oválneho tvaru (rozmery 14 × 7,6 × 4,9 mm) s potlačou „1V125“ čiernym atramentom na jednej strane.

Orkambi 100 mg/125 mg je dostupné v baleniach obsahujúcich 112 filmom obalených tabliet (4 balenia po 28 filmom obalených tabliet).

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety

Orkambi 200 mg/125 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové tablety oválneho tvaru (rozmery 14 × 8,4 × 6,8 mm) s potlačou „2V125“ čiernym atramentom na jednej strane.

Orkambi 200 mg/125 mg je dostupné v multibaleniach obsahujúcich 112 filmom obalených tabliet (4 balenia po 28 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severné Írsko
BT63 5UA
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku
Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku
Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku
lumakaftor (*lumacaftorum*)/ivakaftor (*ivacaftorum*)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára alebo lekárnik vášho dieťaťa. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Orkambi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Orkambi
3. Ako užívať Orkambi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Orkambi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Orkambi a na čo sa používa

Orkambi obsahuje dve liečivá, lumakaftor a ivakaftor. Jedná sa o liek určený na dlhodobú liečbu cystickej fibrózy (CF) u pacientov vo veku 1 rok a starších, ktorí majú špecifickú zmenu (nazývanú mutácia *F508del*) postihujúcu gén pre proteín nazvaný CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ktorý hrá dôležitú úlohu v regulácii prúdenia hlienu v pľúcach. Ľudia s touto mutáciou budú produkovať abnormálny CFTR proteín. Bunky obsahujú dve kópie génu *CFTR*; Orkambi sa používa u pacientov, ktorí majú obidve kópie postihnuté mutáciou *F508del* (homozygoti).

Lumakaftor a ivakaftor pracujú spoločne na zlepšení funkcie abnormálneho proteínu CFTR. Lumakaftor zvyšuje množstvo dostupného CFTR a ivakaftor pomáha abnormálnemu proteínu pracovať normálnym spôsobom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Orkambi

Nepodávajte Orkambi

- ak je vaše dieťa alergické na lumakaftor, ivakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začne vaše dieťa užívať Orkambi, obráťte sa na lekára alebo lekárnik.

Orkambi sa má používať len u tých pacientov, ktorí majú dve kópie mutácie *F508del* v géne *CFTR*.

Pred užitím Orkambi sa obráťte na lekára vášho dieťaťa, ak ste sa dozvedeli, že vaše dieťa trpí ochorením pečene alebo obličiek, pretože lekár bude možno musieť upraviť dávku Orkambi.

U niektorých pacientov užívajúcich Orkambi boli často pozorované nezvyčajné výsledky krvných vyšetrení pečene. Okamžite informujte lekára vášho dieťaťa, ak u vášho dieťaťa zaznamenáte ktorýkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom problémov s pečeňou:

- Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha (nadbrušku)
- Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Tmavý moč
- Zmätenosť

Lekár vášmu dieťaťu urobí krvné testy, aby skontroloval jeho pečeň pred užívaním a počas užívania Orkambi, predovšetkým počas prvého roka.

Počas užívania Orkambi bola u pacientov hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a samovražedného správania), ktorá sa zvyčajne vyskytla počas prvých troch mesiacov liečby. Ihneď sa poraďte s lekárom, ak sa u vás (alebo u niekoho, kto užíva tento liek) vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody alebo myšlienky na sebapoškodenie alebo samovraždu; môže ísť o prejavy depresie.

Na začiatku liečby Orkambi boli u pacientov, najmä u tých so slabou funkciou pľúc, pozorované respiračné príhody ako **dýchavičnosť alebo nepríjemný pocit na hrudi alebo zúženie dýchacích ciest**. Ak má vaše dieťa slabú funkciu pľúc, jeho lekár ho bude na začiatku liečby Orkambi pozorne monitorovať.

U niektorých pacientov liečených Orkambi bolo pozorované **zvýšenie krvného tlaku**. Lekár vášho dieťaťa môže počas liečby liekom Orkambi kontrolovať jeho krvný tlak.

U niektorých detí a dospievajúcich liečených Orkambi alebo samotným ivakaftorom (jednou zo zložiek Orkambi), boli zaznamenané **abnormality očnej šošovky** (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak.

Lekár vášho dieťaťa mu urobí očné vyšetrenie pred a počas liečby Orkambi. Orkambi sa neodporúča u pacientov, ktorí podstúpili **orgánovú transplantáciu**.

Deti mladšie ako 1 rok

Nie je známe, či je užívanie Orkambi u detí mladších ako 1 rok bezpečné a účinné. Preto Orkambi nie je určené na použitie u detí mladších ako 1 rok.

Iné lieky a Orkambi

Ak vaše dieťa teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to jeho lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým informujte lekára, ak vaše dieťa užíva ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- Antibiotiká (používané na liečbu bakteriálnych infekcií) napríklad: telitromycín, klaritromycín, rifampicín, rifabutín, erytromycín.
- Antikonvulzíva (používané na liečbu epileptických záchvatov) napríklad: fenobarbital, karbamazepín, fenytoín.
- Benzodiazepíny (používané na liečbu úzkosti, nespavosti [insomnie], nepokoja atď.) napríklad: midazolam, triazolam.

- Antimykotiká (používané na liečbu hubových infekcií) napríklad: flukonazol, ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol.
- Imunosupresíva (používané po transplantácii orgánov) napríklad: cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus.
- Rastlinné prípravky, napríklad: ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- Antihistaminiká (používané na liečbu alergií a/alebo astmy) napríklad: montelukast, fexofenadín.
- Antidepresíva (používané na liečbu depresii) napríklad: citalopram, escitalopram, sertralín, bupropión.
- Antiflogistiká (používané na liečbu zápalu) napríklad: ibuprofén.
- Blokátory H₂ (používané na redukcii množstva žalúdočnej kyseliny) napríklad: ranitidín.
- Srdcové glykozidy (používané na liečbu mierneho až stredne závažného kongestívneho zlyhania srdca a abnormálneho srdcového rytmu nazývaného fibrilácia predsiení) napríklad: digoxín.
- Antikoagulanciá (používané na prevenciu tvorby a zväčšovania krvných zrazenín v krvných cievach) napríklad: warfarín, dabigatran.
- Antikoncepcia (používaná ako prevencia gravidity): perorálna, injekčná a implantačná antikoncepcia, rovnako ako kožné náplasti, ktoré môžu obsahovať etinylestradiol, noretindrón a ďalšie progestagény. V priebehu užívania Orkambi tieto metódy nemôžu byť považované za spoľahlivú metódu antikoncepcie.
- Kortikosteroidy (používané na liečbu zápalu): metylprednizolón, prednizón.
- Inhibítory protónovej pumpy (používané na liečbu refluxu a vredov): omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol.
- Perorálne antidiabetiká (používané na liečbu diabetu 2. typu): repaglinid.

U pacientov užívajúcich Orkambi boli hlásené falošne pozitívne skriningové testy moču na tetrahydrokanabinol (THC - aktívna zložka marihuany). Lekár vášho dieťaťa môže požiadať o ďalší test na potvrdenie výsledkov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

U pacientov užívajúcich ivakaftor, zložku Orkambi, **sa zaznamenali závraty**, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ak sa u dieťaťa pri užívaní Orkambi objavia závraty, odporúča sa, aby nejazdilo na bicykli alebo aby nerobilo čokoľvek iné, čo vyžaduje jeho plnú pozornosť, kým príznaky nevymiznú.

Orkambi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Orkambi

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal jeho lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára vášho dieťaťa.

Lekár vášho dieťaťa určí presnú dávku pre vaše dieťa. Vaše dieťa musí naďalej užívať všetky lieky, ktoré zvyčajne užíva, pokiaľ lekár vášho dieťaťa nepovie, aby niektorý prestalo používať.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná dávka pre pacientov vo veku 1 rok a viac je uvedená v tabuľke nižšie. Orkambi sa musí užívať ráno a večer (po 12 hodinách) s jedlom obsahujúcim tuky.

Sú rôzne sily Orkambi podľa veku a telesnej hmotnosti dieťaťa. Skontrolujte, či vaše dieťa dostalo správnu dávku (nižšie):

Vek	Hmotnosť	Produkt	Dávka	
			Ráno	Večer
1 až < 2 roky	7 kg až < 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku	1 vrecko	1 vrecko
	9 kg až < 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku	1 vrecko	1 vrecko
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku	1 vrecko	1 vrecko
2 až 5 rokov	< 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku	1 vrecko	1 vrecko
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku	1 vrecko	1 vrecko

Ak má vaše dieťa stredne závažné alebo závažné problémy s pečeňou, lekár mu možno bude musieť znížiť dávku Orkambi, pretože jeho pečeň nevylučuje Orkambi tak rýchlo, ako u detí s normálnou funkciou pečene.

- **Stredne závažné problémy s pečeňou:** dávka môže byť znížená na jedno vrecko denne ráno a jedno vrecko každý druhý deň večer.
- **Závažné problémy s pečeňou:** dávka môže byť znížená na jedno vrecko denne alebo menej často ráno. Večer sa nemá podávať žiadna dávka.

Spôsob podania

Orkambi je určené na perorálne použitie.

Každé vrecko je len na jedno použitie.

Orkambi môžete začať podávať svojmu dieťaťu ktorýkoľvek deň v týždni.

Podávanie Orkambi granulátu svojmu dieťaťu:

- Držte vrecko s granulátom tak, aby strana s vyznačenou čiarou bola hore.
- Vreckom jemne zatraste, aby sa obsah usadil.
- Vrecko otvorte odtrhnutím alebo odstrihnutím pozdĺž vyznačenej čiary.

- Celý obsah vrečka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných pre daný vek. Jedlo alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu. Niektoré príklady vhodných jedál alebo tekutín podľa veku zahŕňajú ovocné alebo zeleninové pyré, ochutený jogurt, jablčná šťava, voda, mlieko, materské mlieko, dojčenská výživa alebo džús.
- Liek dajte vášmu dieťaťu ihneď po zmiešaní. Ak to nie je možné, podajte ho v priebehu hodiny nasledujúcej po zmiešaní. Presvedčte sa, že dieťa skonzumovalo zmes ihneď a celú.
- Tesne pred alebo po podaní zmesi podajte vášmu dieťaťu jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk (niektoré príklady sú uvedené nižšie).

Užívanie Orkambi s jedlom obsahujúcim tuky je dôležité pre dosiahnutie správnych hladín liečiva v tele. Jedlá a občerstvenie odporúčané v pokynoch pre CF alebo jedlá odporúčané v nutričných smerniciach obsahujú adekvátne množstvo tuku. Príklady jedál a občerstvení, ktoré obsahujú tuky, sú tie, ktoré sú pripravené s maslom alebo olejom alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka. Príklady ďalších jedál obsahujúcich tuky sú:

- Syr, materské mlieko, dojčenská výživa, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty
- Mäso, tučné ryby
- Avokádo, hummus (pomazánka na báze cíceru a olivového oleja), produkty na báze sóje (tofu)
- Výživové tyčinky alebo nápoje

Ak vaše dieťa užije viac Orkambi, ako má

Poradte sa s lekárom alebo lekárnikom vášho dieťaťa. Ak je to možné, vezmite si so sebou lieky vášho dieťaťa a písomnú informáciu. Môžu sa uňho objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

Ak zabudnete podať vášmu dieťaťu Orkambi

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od času, kedy vaše dieťa malo užiť plánovanú dávku, vynechanú dávku dieťaťu podajte jedlom obsahujúcim tuk. V inom prípade počkajte do ďalšej plánovanej dávky a podajte dieťaťu dávku vo zvyčajnom čase. Nepodávajte vášmu dieťaťu dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete vášmu dieťaťu podávať Orkambi

Podávajte Orkambi vášmu dieťaťu tak dlho, ako to jeho lekár odporučí. Neprestávajte, pokiaľ vám to jeho lekár neodporučí. Mali by ste pokračovať v podávaní lieku podľa odporúčenia lekára aj v prípade, že sa vaše dieťa cíti dobre.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára alebo lekárnika vášho dieťaťa.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Vedľajšie účinky hlásené pre Orkambi alebo ivakafator samostatne (jedno z liečiv Orkambi) sú vymenované nižšie a môžu sa vyskytnúť pri užívaní Orkambi.

Závažné vedľajšie účinky Orkambi zahŕňajú zvýšenie hladín pečeňových enzýmov v krvi, poškodenie pečene a zhoršenie už existujúceho závažného ochorenia pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť smrteľné. Tieto závažné vedľajšie účinky sú menej časté. (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb).

Informujte lekára vášho dieťaťa ihneď, ak má niektoré z týchto:

- Bolesť alebo neprijemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti

- Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- Stratu chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Zmätenosť
- Tmavý moč

Depresia

Medzi prejavy patrí smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Produktívny kašeľ
- Pocit plného nosa
- Dýchavičnosť
- Bolesť hlavy
- Bolesť brucha (žalúdka)
- Hnačka
- Zvýšené množstvo hlienu
- Nevoľnosť
- Bežné nachladnutie*
- Závrat*
- Zmeny typu baktérií v hliene*

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- Tlak na hrudi
- Zúženie dýchacích ciest
- Kongescia prínosových dutín*
- Upchatý nos alebo výtok z nosa
- Infekcie horných dýchacích ciest
- Bolesť hrdla
- Začervenanie v krku*
- Vyrážka
- Plynatosť
- Vracanie
- Zvýšená hladina enzýmu v krvi (kreatínfosfokinázy v krvi)
- Vysoké hladiny pečeňových enzýmov zistené v krvných testoch
- Nepravidelná menštruácia (menzes) alebo bolesť počas menštruácie
- Bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu*
- Zvonenie v ušiach*
- Začervenanie vnútri ucha*
- Porucha vnútorného ucha (závraty alebo pocit točenia) *
- Hrčka v prsníku*

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- Abnormálna menštruácia, vrátane absencie alebo nepravidelnej menštruácie, alebo častejšieho, alebo ťažšieho menštruačného krvácania
- Zvýšenie krvného tlaku
- Opuch ucha*
- Zápal prsníka*
- Zväčšenie prsníkov u mužov*
- Zmeny alebo bolesti bradavky*

*Vedľajšie účinky pozorované pre samostatný ivakaftor.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí

Vedľajšie účinky pozorované u detí sú podobné vedľajším účinkom u dospelých a dospievajúcich. Avšak zvýšenie hladín pečenevých enzýmov v krvi sa vyskytovalo častejšie u mladších detí ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Orkambi

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli/vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Orkambi obsahuje

Liečivá sú lumakaftor a ivakaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko s granulátom obsahuje 75 mg lumakaftoru a 94 mg ivakaftoru.

Orkambi 100 mg/125 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko s granulátom obsahuje 100 mg lumakaftoru a 125 mg ivakaftoru.

Orkambi 150 mg/188 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko s granulátom obsahuje 150 mg lumakaftoru a 188 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza; sodná soľ kroskarmelózy; acetát sukcinát hypromelózy; povidón (K30) a laurylsíran sodný (pozri časť 2 “Orkambi obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Orkambi a obsah balenia

Granulát je biely až takmer biely.
Granulát sa dodáva vo vreckách.

Balenie obsahuje 56 vreciek (obsahuje 4 samostatné obaly so 14 vreckami v jednom obale)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Írsko
Tel: +353 (0)1 761 7299

Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Severné Írsko
BT63 5UA
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre lumakaftor/ivakaftor dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku výskytu depresie a súvisiacich udalostí zo spontánnych hlásení v rámci dohľadu po uvedení lieku na trh, vrátane v niektorých prípadoch úzkej časovej súvislosti a pozitívnej de-challenge a re-challenge a v kontexte aktualizácií informácií o lieku s obsahom ELX/TEZ/IVA, IVA/TEZ a IVA monoaktívny, PRAC usúdil, že kauzálny vzťah medzi LUM/IVA a depresiou je prinajmenšom opodstatnený.

Vzhľadom na dostupné údaje o dojčení z literatúry je opodstatnená aktualizácia časti 4.6 Súhrnu charakteristických vlastností lieku týkajúcej sa dojčenia.

PRAC dospel k záveru, že sa majú informácie o lieku pre lieky s obsahom lumakaftoru/ivakaftoru zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Po preskúmaní odporúčaní PRAC výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s celkovými závermi a dôvodmi odporúčania PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre lumakaftor/ivakaftor je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) lumakaftor/ivakaftor je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).