

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Starost	Jakost	Odmerek (na 12 ur)	
		Zjutraj	Zvečer
6 do < 12 let	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	<u>2 tableti</u>	<u>2 tableti</u>
12 let ali več	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg	<u>2 tableti</u>	<u>2 tableti</u>

Bolniki lahko začnejo z zdravljenjem kateri koli dan v tednu.

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

Izpuščen odmerek

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

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar uvajamo zaviralce CYP3A pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Orkambi, prilagoditev odmerka ni potrebna. Kadar pa uvajamo zdravljenje pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zmanjšati na eno tableto na dan za prvi teden zdravljenja, da se omogoči indukcijski učinek lumakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Uvajanje zdravljenja pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A

Starost	Jakost	1. teden zdravljenja	Od 2. tedna naprej
6 do < 12 let	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 tableta na dan	Od 8. dne in naprej mora biti odmerjanje v priporočenem dnevnem odmerku
12 let in starejši	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg		

Če zdravljenje prekinemo za več kot en teden in ga nato spet začnemo dajati, medtem ko bolnik jemlje močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zmanjšati na eno tableto na dan za prvi teden ponovnega začetka zdravljenja (glejte preglednico 2). Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih s hudimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni, pričakovati je, da bo izpostavljenost večja kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zato je treba po

presoji tveganja in koristi zdravljenja zdravilo Orkambi pri bolnikih s hudimi okvarami jeter previdno uporabljati v zmanjšanem odmerku (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter glejte preglednico 3.

Preglednica 3: Priporočila za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter

Starost	Jakost	Skupni dnevni odmerek			
		Zmerna (razred B po Child-Pughu)		Huda (razred C po Child-Pughu)	
		Zjutraj	Zvečer	Zjutraj	Zvečer
6 do <12 let	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	2 tablet	1 tableta	1 tableta ali manj pogosto *	1 tableta ali manj pogosto *
12 let ali več	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 125 mg				

* Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem; pogostnost se lahko zmanjša tako za jutranji kot za večerni odmerek.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Orkambi pri otrocih, mlajših od 1 leta, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Respiratorni neželeni učinki

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

Vpliv na krvni tlak

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

Bolniki z napredovalo boleznijo jeter

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

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

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

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

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

Depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, so poročali o depresiji (vključno s samomorilnimi mislimi in poskusom samomora), ki se je običajno pojavila v treh mesecih po začetku zdravljenja in pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti, da morajo spremljati depresivno razpoloženje, samomorilne misli ali nenavadne spremembe vedenja in da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se ti simptomi pojavijo.

Medsebojno delovanje z zdravili

Substrati CYP3A

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

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

Močni induktorji CYP3A

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

Okvara ledvic

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

Katarakte

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

Bolniki po presaditvi organov

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

Vsebnost natrija

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor

Zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje lumakaftorja/ivakaftorja z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, ni vplivalo na izpostavljenost lumakaftorju, je pa zvečalo izpostavljenost ivakaftorju za 4,3-krat. Zaradi indukcijskega učinka lumakaftorja na CYP3A v stanju dinamičnega ravnovesja ni pričakovati, da bi

neto izpostavljenost ivakaftorju, kadar ga dajemo sočasno z zaviralcem CYP3A, preseгла tisto pri dajanju brez lumakaftorja v odmerku 150 mg vsakih 12 ur, kar je odobreni odmerek monoterapije z ivakaftorjem.

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

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

Induktorji CYP3A

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

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

Možnost, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila

Substrati CYP3A

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

Substrati P-gp

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

Substrati CYP2B6 in CYP2C

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

Potencial lumakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

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

Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije

Preglednica 4 navaja dokazane ali napovedane učinke lumakaftorja/ivakaftorja na druga zdravila ali učinke drugih zdravil na lumakaftor/ivakaftor. Podatki, navedeni v preglednici 4, večinoma izvirajo iz študij *in vitro*. Priporočila, navedena pod podnaslovom "Klinični komentar" v preglednici 4, temeljijo na študijah interakcij, klinični pomembnosti ali napovedanih interakcijah zaradi poti izločanja. Interakcije, ki so klinično najpomembnejše, so navedene najprej.

Preglednica 4: Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije – priporočila glede odmerkov za uporabo lumakaftorja/ivakaftorja z drugimi zdravili

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

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

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
	↓ posakonazol Zaradi indukcije UGT z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antimikotiki ne priporočajo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede izbruha glivičnih okužb, če so taka zdravila potrebna. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antimikotikom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A s flukonazolom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno s flukonazolom.
	↓ flukonazol Zaradi indukcije z LUM; flukonazol se odstranjuje predvsem z izločanjem skozi ledvice kot nespremenjeno zdravilo; vendar so opazili zmerno zmanjšanje izpostavljenosti flukonazolu z močnimi induktorji.	Mogoče bo potreben večji odmerek flukonazola, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost flukonazolu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Protivnetna zdravila:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek ibuprofena, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost ibuprofenu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Zdravila za zdravljenje infekcij z mikobakterijami:		
rifabutin, rifampicin *, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A z zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	

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

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh zaviralcev protonske črpalke, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem zaviralcem protonske črpalke, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila rastlinskega izvora:		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s šentjanževko	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s šentjanževko ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.
Druga sočasno uporabljena klinično pomembna zdravila		
Antiaritmiki:		
digoksin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ digoksin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Treba je spremljati koncentracijo digoksina v serumu in titrirati odmerek, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost digoksinu.
Antikoagulanti:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ dabigatran Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Pri sočasni uporabi z lumakaftorjem/ivakaftorjem je potrebno ustrezno klinično spremljanje. Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka dabigatrana, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ varfarin Zaradi možne indukcije ali zaviranja CYP2C9 z LUM	Kadar je potrebna sočasna uporaba varfarina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, je treba spremljati mednarodno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio). Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh antidepresivov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antidepresivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion Zaradi indukcije CYP2B6 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek bupropiona, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost bupropionu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Kortikosteroidi, sistemski:		
metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednizolon, prednizon Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh sistemskih kortikosteroidov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost metilprednizolonu in prednizonu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.
Antagonisti histaminskih receptorjev H2:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ ranitidin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka ranitidina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost ranitidinu.
Peroralni antidiabetiki:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid Zaradi indukcije CYP3A/2C8 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek repaglinida, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost repaglinidu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

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

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

Lažno pozitivni urinski testi za THC

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se ivakaftor in lumakaftor izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so dispneja (14,0 %), driska (11,0 %) in navzea (10,2 %).

Resni neželeni učinki so vključevali dogodke, povezane z jetri, žolčnikom in žolčevodi, npr. zvišanje aminotransferaz (0,5 %), holestatski hepatitis (0,3 %) in hepatično encefalopatijo (0,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ugotovljeni v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3 (preskušnji 809-103 in 809-104) pri bolnikih, starih 12 let ali več, in v 24-tedenski, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-109), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so navedeni v preglednici 5 po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri ivakaftorju samem, so tudi navedeni v preglednici 5. Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 5: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	vnetje nosu in žrela*
	pogosti	okužba zgornjih dihal, rinitis
Psihiatrične motnje	neznana pogostnost	depresija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica*
	občasni	hepatična encefalopatija†
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	bolečina v ušesu*, neugodje v ušesu*, tinitus*, hiperemija bobniča*, vestibularna bolezen*
	občasni	kongestija ušesa*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kongestija nosu, dispneja, produktiven kašelj, zvečano izkašljevanje sputuma
	pogosti	nenormalno dihanje, bolečina v ustih in žrelu, kongestija obnosnih votlin*, rinoreja, eritem žrela*, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu*, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, navzea
	pogosti	vetrovi, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje aminotransferaz
	občasni	holestatični hepatitis‡
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	neredna menstruacija, dismenoreja, metroragija, zatrdlina v dojki*
	občasni	menoragija, amenoreja, polimenoreja, vnetje dojke*, ginekomastija*, bolezen bradavice*, bolečina v bradavici*, oligomenoreja
Preiskave	zelo pogosti	bakterije v sputumu*
	pogosti	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
	občasni	zvišan krvni tlak

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

† 1 bolnik od 738

‡ 2 bolnika od 738

Varnostni podatki pri 1.029 bolnikih, starih 12 let ali starejših, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem največ dodatnih 96 tednov v dolgoročni nadaljevalni študiji varnosti in učinkovitosti (preskušanje 809-105), so bili podobni kot v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 x ULN 0,8 %, 2,0 % oziroma 5,2 %; in 0,5 %, 1,9 % oziroma 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor oziroma placebo. Incidenca neželenih učinkov, povezanih z aminotransferazami, je bila 5,1 % oziroma 4,6 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, oziroma pri tistih, ki so prejeli placebo. Sedem bolnikov, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je imelo z jetri povezane resne neželene učinke z zvišanimi aminotransferazami, vključno s tremi, ki so imeli sočasno zvišanje celotnega bilirubina. Po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja so se testi funkcije jeter pri vseh bolnikih vrnili na izhodiščne vrednosti ali bistveno izboljšali (glejte poglavje 4.4).

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

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

Respiratorni neželeni učinki

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, 26,3 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17,0 %. Incidenca teh neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem manjši FEV₁. Približno tri četrtine dogodkov se je začelo med prvim tednom zdravljenja in pri večini bolnikov so se dogodki razrešili brez prekinitve odmerjanja. Večina neželenih učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih, niso bili resni in niso povzročili prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3b (preskušanje 809-011 [del B]) pri 46 bolnikih, starih 12 let ali več, z napredovalo boleznijo pljuč (ppFEV₁ < 40) [srednji ppFEV₁ 29,1 v izhodišču (razpon: 18,3 do 42,0)], je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 65,2 %. V podskupini 28 bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku (2 tableti vsakih 12 ur), je bila incidenca 71,4 %, pri 18 bolnikih, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v zmanjšanem odmerku (1 tableta vsakih 12 ur do 2 tedna, nato pa zvečanje na polni odmerek), pa je bila incidenca 55,6 %. Od bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku, je imel en bolnik resen respiratorni neželeni učinek, trem bolnikom so pozneje odmerek zmanjšali, trije bolniki pa so prekinili zdravljenje. Pri bolnikih, ki so jim uvedli polovični odmerek, ni bilo resnih respiratornih neželenih učinkov, zmanjšanj odmerkov ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Motnje menstrualnega ciklusa

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca dogodkov združenih motenj menstrualnega ciklusa (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredna menstruacija, metroragija, oligomenoreja in polimenoreja) 9,9 % pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in 1,7 % pri ženskah, ki so prejemale placebo. Ti menstrualni dogodki so se pojavljali pogostejše v podskupini bolnic, ki so jemale hormonske kontraceptive (25,0 %), kot pri bolnicah, ki jih niso jemale (3,5 %) (glejte poglavje 4.5). Večina teh učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih in niso bili resni. Pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, sta se približno dve tretjini teh reakcij razrešili, mediano trajanje pa je bilo 10 dni.

Zvišan krvni tlak

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 so pri 0,9 % (7/738) bolnikov, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih z zvišanim krvnim tlakom (npr. hipertenziji, zvišanim krvnem tlaku).

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

Delež bolnikov, ki so imeli ob vsaj dveh priložnostih vrednost sistoličnega krvnega tlaka > 140 mm Hg ali diastoličnega krvnega tlaka > 90 mm Hg, je bil 3,4 % oziroma 1,5 % pri bolnikih,

zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, v primerjavi z 1,6 % oziroma 0,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostne podatke lumakaftorja/ivakaftorja so ocenili pri 46 bolnikih, starih od 1 do manj kot 2 leti (preskušanje 809-122), 60 bolnikih, starih 2 do 5 let (preskušanje 809-115), 161 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanja 809-011 in 809-109), in pri 194 bolnikih, starih 12 do 17 let, s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* in ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor v kliničnih študijah. Bolniki, stari 12 do 17 let, so bili vključeni v preskušanja 809-103 in 809-104.

Celotni varnostni profil pri teh pediatričnih bolnikih se je na splošno ujemal z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih. V pediatrični populaciji specifično poročajo o malo izbranih neželenih učinkih.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije (preskušanje 809-116) pri 57 bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so se na splošno ujemali s 24-tedensko predhodno študijo pri bolnikih, starih od 2 do 5 let (preskušanje 809-115) in varnostnimi podatki pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 239 bolnikih, starih 6 let ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (preskušanje 809-110), so se na splošno ujemali s 24-tedenskimi predhodnimi študijami pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-011 in preskušanje 809-109).

Opis izbranih neželenih učinkov pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let

Neželeni učinki, povezani z jetri in žolčevodom

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 58 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-011), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 % oziroma 19,3 %. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Odmerjanje lumakaftorja/ivakaftorja so vzdrževali ali po prekinitvi spet uspešno začeli pri vseh bolnikih z zvišanjem aminotransferaz, razen pri 1 bolniku, ki je prenehal z zdravljenjem.

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 pri 204 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-109), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 1,0 %, 4,9 % oziroma 12,6 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 2,0 %, 3,0 % oziroma 7,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Dva bolnika v skupini, ki je prejela lumakaftor/ivakaftor, in dva bolnika v skupini s placebom sta prenehala z zdravljenjem zaradi zvišanja aminotransferaz.

Respiratorni neželeni učinki

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 (preskušanje 809-011) pri 58 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 91,4), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 6,9 % (4/58).

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 (preskušanje 809-109) pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 89,8), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 18,4 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 12,9 % pri bolnikih s placebom. Med serijskim spirometričnim testiranjem po prejemu odmerka so med uvajanjem zdravljenja ugotovili zmanjšanje ppFEV₁. Absolutna sprememba pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, od časa pred odmerkom do 4 do 6 ur po odmerku je bila -7,7 l. dne in -1,3 l. dne. Zmanjšanje po odmerku je do 16. tedna izginilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

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

V preskušanju 809-109 (glejte Klinična učinkovitost in varnost) pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 6 do manj kot 12 let, je bila razlika zaradi zdravljenja (povprečje

najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za absolutno spremembo v 24. tednu v primerjavi s placebom -24,9 mmol/l (nominalna $P < 0,0001$). Razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za povprečno absolutno spremembo v 15. dnevu in v 4. tednu v primerjavi s placebom je bila -20,8 mmol/l (95 % IZ: -23,4; -18,2; nominalna $P < 0,0001$).

Spremembe FEV₁

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

Zmanjšanje srčne frekvenca

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

Kardialna elektrofiziologija

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

V preskušanju 809-103 so ovrednotili 549 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,1 leta) z napovedanim FEV₁ v odstotkih (ppFEV₁) ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,7 v izhodišču [razpon: 31,1 do 94,0]). V preskušanju 809-104 so ovrednotili 559 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,0 let) s ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,5 v izhodišču [razpon: 31,3 do 99,8]). Bolnike z anamnezo kolonizacije z mikroorganizmi, kot so *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, ali ki so imeli 3 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 -krat ULN ali celotni bilirubin ≥ 2 -krat ULN), so izključili.

Primarni učinkovitostni cilj v obeh študijah je bila absolutna sprememba ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu. Druge učinkovitostne spremenljivke so vključevale relativno spremembo ppFEV₁ od

izhodišča, absolutno spremembo ITM od izhodišča, absolutno spremembo CFQ-R respiracijske domene od izhodišča, delež bolnikov, ki so dosegli $\geq 5\%$ relativno spremembo ppFEV₁ od izhodišča v 24. tednu, in število pljučnih poslabšanj (vključno s tistimi, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija ali i.v. antibiotična terapija) do 24. tedna.

V obeh preskušanjih je zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem povzročilo statistično signifikantno izboljšanje ppFEV₁ (glejte preglednico 6). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ je nastopilo hitro (15. dne) in se vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Petnajstega dne je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča 2,51 odstotne točke v združenih preskušanjih 809-103 in 809-104 ($P < 0,0001$). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izraženost bolezni, spol in zemljepisno območje. V preskušanja 3. faze lumakaftorja/ivakaftorja je bilo vključenih 81 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču. Razlika zaradi zdravljenja v tej podskupini je bila primerljiva s tisto, ki so jo ugotovili pri bolnikih s ppFEV₁ ≥ 40 . V 24. tednu je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča v združenih preskušanjih 809-103 in 809-104 3,39 odstotne točke ($P = 0,0382$) za bolnike s ppFEV₁ < 40 in 2,47 odstotne točke ($P < 0,0001$) za bolnike s ppFEV₁ ≥ 40 .

Preglednica 6: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v preskušanju 809-103 in preskušanju 809-104*

		Preskušanje 809-103		Preskušanje 809-104		Združeno (preskušanje 809-103 in preskušanje 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg na 12 ur/ IVA 250 mg na 12 ur (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 369)
Absolutna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,41 ($P = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($P = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($P < 0,0001$)
	sprememba znotraj skupine	-0,73 ($P = 0,2168$)	1,68 ($P = 0,0051$)	-0,02 ($P = 0,9730$)	2,63 ($P < 0,0001$)	-0,39 ($P < 0,3494$)	2,16 ($P < 0,0001$)
Relativna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (%)	razlika zaradi zdravljenja	–	4,15 ($P = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($P = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($P < 0,0001$)
	sprememba znotraj skupine	-0,85 ($P = 0,3934$)	3,3 ($P = 0,0011$)	0,16 ($P = 0,8793$)	4,85 ($P < 0,0001$)	-0,34 ($P = 0,6375$)	4,1 ($P < 0,0001$)
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m²)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,13 ($P = 0,1938$)	–	0,36 ($P < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($P = 0,0004$)
	sprememba znotraj skupine	0,19 ($P = 0,0065$)	0,32 ($P < 0,0001$)	0,07 ($P = 0,2892$)	0,43 ($P < 0,0001$)	0,13 ($P = 0,0066$)	0,37 ($P < 0,0001$)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R respiracijske domene v 24. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	1,5 ($P = 0,3569$)	–	2,9 ($P = 0,0736$)	–	2,2 ($P = 0,0512$)
	sprememba znotraj skupine	1,1 ($P = 0,3423$)	2,6 ($P = 0,0295$)	2,8 ($P = 0,0152$)	5,7 ($P < 0,0001$)	1,9 ($P = 0,0213$)	4,1 ($P < 0,0001$)
Delež bolnikov $\geq 5\%$ relativno spremembo ppFEV₁ v 24. tednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	razmerje obetov	–	1,43 ($P = 0,1208$)	–	1,90 ($P = 0,0032$)	–	1,66 ($P = 0,0013$)
Število pljučnih poslabšanj do vključno 24. tedna	# dogodkov (pogostnost na 48 tednov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	razmerje pogostnosti	–	0,66 ($P = 0,0169$)	–	0,57 ($P = 0,0002$)	–	0,61 ($P < 0,0001$)

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

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

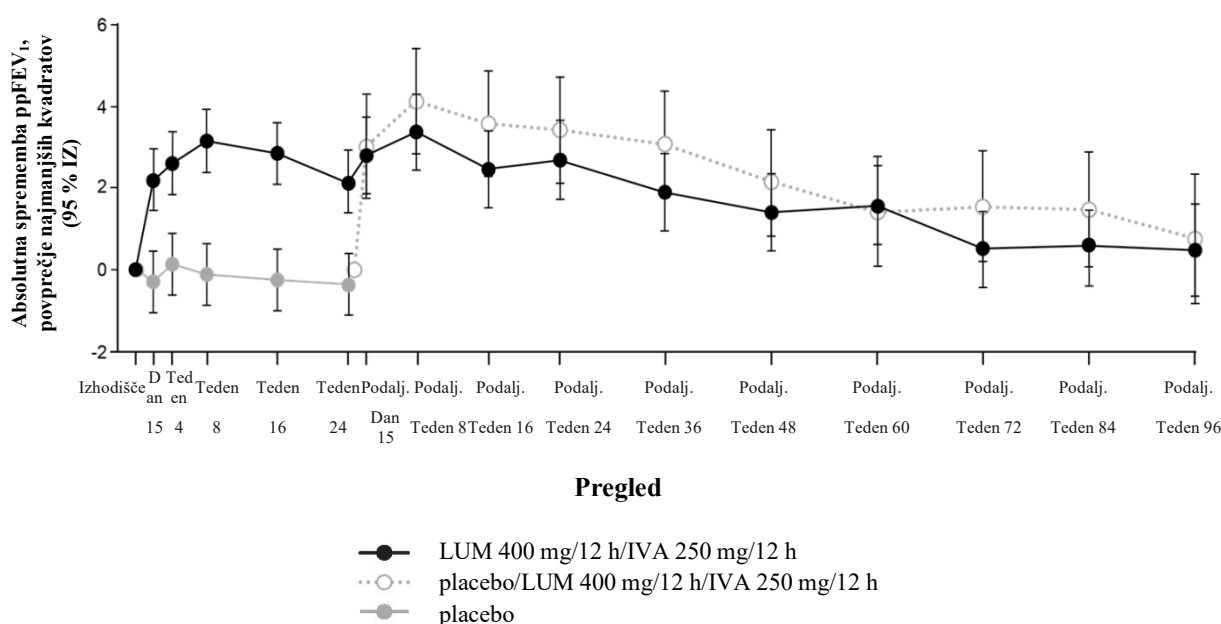
V 24. tednu je bil delež bolnikov, pri katerih se ni pojavilo pljučno poslabšanje, značilno večji pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V združeni analizi je bilo razmerje pogostnosti poslabšanj do 24. tedna pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem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

Dolgoročna nadaljevalna študija varnosti in učinkovitosti

Študija 809-105 je bila multicentrična nadaljevalna podaljšana študija 3. faze s paralelnimi skupinami pri bolnikih s CF, ki je vključila bolnike, stare 12 let ali starejše, iz preskušanja 809-103 in preskušanja 809-104. To podaljšano preskušanje je bilo zasnovano za oceno varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 1.108 bolnikov, ki so v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104 prejeli kakršno koli zdravljenje, so 1.029 (93 %) določili odmerek in jih aktivno zdravili (lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h ali lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h) v preskušanju 809-105 do največ dodatnih 96 tednov (tj. skupaj največ 120 tednov). Primarna analiza učinkovitosti v tej podaljšani študiji je vključevala podatke do 72. tedna preskušanja 809-105 z analizo občutljivosti, ki je vključevala podatke do 96. tedna preskušanja 809-105.

Bolniki, zdravljeni z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104, so pokazali učinek, ki je glede na izhodišče trajal še dodatnih 96 tednov do konca preskušanja 809-105. Pri bolnikih, ki so prešli s placeba na aktivno zdravljenje, so ugotovili spremembe, podobne tistim, ki so jih ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104 (glejte preglednico 6). Rezultati iz preskušanja 809-105 so predstavljeni na sliki 1 in v preglednici 7.

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



† Iz preskušanj 809-103, 809-104 in 809-105.

Preglednica 7: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 809-105*

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

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

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

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

** Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 809-103 in 809-104 (skupina, ki je prejela najprej placebo, nato lumakaftor/ivakaftor), je trajala skupna izpostavljenost do 96 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

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

† Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 809-103 in 809-104 (skupina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, ki je nadaljevala z lumakaftorjem/ivakaftorjem), je trajala skupna izpostavljenost do 120 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

‡ Izhodišče za skupino, ki je prejela placebo in nato prešla na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 809-105. Izhodišče za skupino, ki je prejela lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, sta bili preskušanja 809-103 in 809-104.

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

Preskušanje 809-102 je bilo multicentrično, dvojno slepo, randomizirano preskušanje 2. faze, kontrolirano s placebom, pri 125 bolnikih s CF, starih 18 let ali več, ki so imeli ppFEV₁ 40 – 90 vključno in mutacijo *F508del* na enem alelu plus drugi alel z mutacijo, za katero je bilo napovedano, da bo preprečila nastajanje CFTR ali povzročila nastajanje CFTR, ki se *in vitro* ne odziva na ivakaftor.

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

Pediatrična populacija

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 6 do manj kot 12 let, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 809-109 je bila 24-tedenska, s placebom kontrolirana klinična študija faze 3 pri 204 bolnikih s CF, starih 6 do manj kot 12 let (povprečna starost 8,8 leta). V preskušanju 809-109 so ocenjevali osebe z indeksom pljučnega očistka ($LCI_{2,5} \geq 7,5$ pri začetnem presejalnem pregledu (povprečni $LCI_{2,5}$ 10,28 v izhodišču [razpon: 6,55 do 16,38]) in $ppFEV_1 \geq 70$ ob presejanju (povprečni $ppFEV_1$ 89,8 ob presejanju [razpon: 48,6 do 119,6]). Bolniki so prejeli poleg svojih predpisanih terapij CF bodisi lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur ($n = 103$) ali placebo ($n = 101$). Bolniki, ki so imeli 2 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 -kratnika ULN), ali ALT ali AST > 5 -kratnika ULN, ali celotni bilirubin > 2 -kratnika ULN, so bili izključeni.

Primarni učinkovitostni cilj študije je bila absolutna sprememba $LCI_{2,5}$ od izhodišča do 24. tedna. Ključni sekundarni cilji študije so vključevali povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do 15. dne in v 4. tednu in v 24. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), absolutno spremembo ITM od izhodišča do 24. tedna in absolutno spremembo respiratorne domene CFQ-R od izhodišča do 24. tedna. Te rezultate kaže preglednica 8 v nadaljevanju:

Preglednica 8: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih ciljev v preskušanju 809-109

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

* Preskušanje je vključevalo ključne sekundarne in druge sekundarne cilje.

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

Bolnike s CF, stare 6 let ali več, iz preskušanja 809-011 in preskušanja 809-109, so vključili v multicentrično nadaljevalno podaljšano študijo 3. faze (preskušanje 809-110). To podaljšano preskušanje so oblikovali za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 262 bolnikov, ki so v preskušanju 809-011 ali preskušanju 809-109 prejeli katerokoli zdravilo, je 239 bolnikov (91 %) prejelo aktivno zdravljenje (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, so prejeli lumakaftor 200 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h; bolniki, stari ≥ 12 let, so prejeli lumakaftor 400 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h) v podaljšani študiji do dodatnih 96 tednov (tj. do skupno 120 tednov) (glejte poglavje 4.8). Sekundarne rezultate učinkovitosti in pogostnost dogodkov pljučnega poslabšanja kaže preglednica 9.

Preglednica 9: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 809-110

	Placebo, nato prehod na lumakaftor / ivakaftor(P-L/I) (n = 96)*		lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Izhodiščni in končni	povprečje (SD)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)	povprečje (SD)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)
	n = 101		n = 128	
Izhodiščni LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolutna sprememba LCI_{2,5} od izhodišča				
96. teden podaljšanja		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Izhodiščni ITM (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolutna sprememba ITM od izhodišča (kg/m²)				
96. teden podaljšanja		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)				
96. teden podaljšanja		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) (preskušanje 809-109 FAS in ROS)†				
Število dogodkov na bolnika-leto (95 % IZ)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Bolniki so prejeli placebo v preskušanju 809-109 (n = 96) in prešli na aktivno zdravljenje z LUM/IVA v podaljšani študiji (P-L/I). Bolniki so bili zdravljeni z LUM/IVA bodisi v predhodni študiji [preskušanje 809-011 (n = 49) ali preskušanju 809-109 (n = 94)] in nadaljevali z aktivnim zdravljenjem z LUM/IVA v podaljšanju (L/I-L/I).

‡Izhodišče za obe skupini (P-L/I in L/I-L/I) je bilo izhodišče preskušanja 809-011 in preskušanja 809-109 (predhodna študija) in ustrezni n se nanaša na skupino bolnikov za analizo v predhodni študiji.

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

†FAS = celotna skupina bolnikov za analizo (full analysis set) (n = 103) vključuje bolnike, ki so prejeli L/I v preskušanju 809-109 in v preskušanju 809-110, ocenjene za L/I v kumulativnem obdobju študije; ROS = nadaljevalna skupina bolnikov (rollover set) (n = 96) vključuje bolnike, ki so prejeli placebo v preskušanju 809-109 in L/I v preskušanju 809-110, ocenjene v tekočem obdobju študije za preskušanje 809-110.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

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

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

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

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

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

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

Okvara ledvic

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

Starejši

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

Spol

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

Pediatrična populacija

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

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

Starostna skupina	Odmerek	Povprečna (SD) AUC _{ss} lumakaftorja (µg·h/ml)	Povprečna (SD) AUC _{ss} ivakaftorja (µg·h/ml)
Bolniki, stari 6 do < 12 let	lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolniki, stari 12 do < 18 let	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Bolniki, stari 18 let ali več	lumakaftor 400 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lumakaftor

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

Ivakaftor

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

Varnostna farmakologija

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

Nosečnost in plodnost

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

Ivakaftor je zmanjšal indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan v odmerku 200 mg/kg/dan (ki je povzročil izpostavljenosti, ki so približno 11-krat oziroma 7-krat presegle tiste, ki so bile dosežene z največjim priporočenim odmerkom ivakaftorja (ena od učinkovin

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

Peri- in postnatalni razvoj

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

Mlade živali

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

Lumakaftor in ivakaftor

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

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

Tiskarsko črnilo

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

3 leta

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 18. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici

Ena vrečica vsebuje 75 mg lumakaftorja (lumacaftorum) in 94 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

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

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

Bela do belkasta zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca zdravila Orkambi so indicirana za zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 1 leto ali več, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* na genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR*) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 1 leto ali več

Starost	Telesna masa	Jakost	Odmerek (na 12 ur)	
			zjutraj	zvečer
1 do < 2 leti	7 kg do < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečica	1 vrečica
	9 kg do < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrečica	1 vrečica
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrečica	1 vrečica
2 do 5 let	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg	1 vrečica	1 vrečica
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg	1 vrečica	1 vrečica
6 let ali več	Glejte SPC za tablete zdravila Orkambi za več podrobnosti.			

Bolniki lahko začnejo z zdravljenjem kateri koli dan v tednu.

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

Izpuščen odmerek

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

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Kadar uvajamo zaviralce CYP3A pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Orkambi, prilagoditev odmerka ni potrebna. Kadar pa uvajamo zdravljenje pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, da upoštevamo induksijski učinek lumakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja. Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Uvajanje zdravljenja pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A:

Starost	Telesna masa	Jakost	1. teden zdravljenja	Od 2. tedna naprej
1 do < 2 leti	7 kg do < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečica vsak drugi dan, tj. 1.,3.,5.,7. dan	Od 8. dne in pozneje mora biti odmerjanje v priporočenem dnevnem odmerku
	9 kg do < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
2 do 5 let	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg		
6 let in starejši	Glejte SPC za tablete zdravila Orkambi za več podrobnosti.			

Če zdravljenje prekinemo za več kot en teden in ga nato spet začnemo dajati, medtem ko bolnik jemlje močne zaviralce CYP3A, je treba odmerek zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan za prvi teden ponovnega začetka zdravljenja (glejte preglednico 2). Po tem obdobju se mora nadaljevati priporočeni dnevni odmerek (glejte poglavje 4.5).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

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

Za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter glejte preglednico 3.

Preglednica 3: Priporočila za prilagoditve odmerkov pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter

Starost	Telesna masa	Jakost	Zmerna (razred B po Child-Pughu)		Huda (razred C po Child-Pughu)	
			zjutraj	zvečer	zjutraj	zvečer
1 do < 2 leti	7 kg do < 9 kg	lumakaftor 75 mg/ivakaftor 94 mg	1 vrečica peroralnih zrnc na dan	1 vrečica peroralnih zrnc vsak drugi dan	1 vrečica peroralnih zrnc na dan ali manj pogosto*	brez odmerka
	9 kg do < 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				
2 do 5 let	< 14 kg	lumakaftor 100 mg/ivakaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftor 150 mg/ivakaftor 188 mg				

* Presledek med odmerki je treba spreminjati v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Orkambi pri otrocih, mlajših od 1 leta, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

Vso vsebino vsake vrečice z zrnci zmešajte z eno čajno žličko (5 ml) za starost primerne mehke hrane ali tekočine. Otrok mora zaužiti vso mešanico. Nekateri primeri mehke hrane ali tekočine so sadna ali zelenjavna kaša, jogurti prijetnega okusa, jabolčni sok, voda, mleko, materino mleko, adaptirano mleko za dojenčke ali sadni oziroma zelenjavni sok. Hrana ali tekočina naj bo pri sobni ali nižji

temperaturi. Dokazali so, da je mešanica stabilna eno uro po pripravi, zato jo je treba pojesti v tem času.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

Respiratorni neželeni učinki

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

Vpliv na krvni tlak

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

Bolniki z napredovalo boleznijo jeter

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

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Pri bolnikih s CF, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, so pogosto poročali o zvišanih aminotransferazah. V nekaterih primerih so bila ta zvišanja povezana s sočasnimi zvišanji celotnega serumskega bilirubina. Pri pediatričnih bolnikih so pogosteje opazili zvišanje aminotransferaz kot pri odraslih bolnikih. Med pediatričnimi kohortami različnih starosti so zvišanja aminotransferaz

pogostejše ugotavljali pri bolnikih, starih 2 do 5 let, kot pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (glejte poglavje 4.8).

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

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

Depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, so poročali o depresiji (vključno s samomorilnimi mislimi in poskusom samomora), ki se je običajno pojavila v treh mesecih po začetku zdravljenja in pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti, da morajo spremljati depresivno razpoloženje, samomorilne misli ali nenavadne spremembe vedenja in da morajo takoj poiskati zdravniško pomoč, če se ti simptomi pojavijo.

Medsebojno delovanje z zdravili

Substrati CYP3A

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

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

Močni induktorji CYP3A

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

Okvara ledvic

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

Katarakte

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

Bolniki po presaditvi organov

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

Vsebnost natrija

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

Možnost, da bodo druga zdravila vplivala na lumakaftor/ivakaftor

Zaviralci CYP3A

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

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

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

Induktorji CYP3A

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

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

Možnost, da bo lumakaftor/ivakaftor vplival na druga zdravila

Substrati CYP3A

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

Substrati P-gp

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

Substrati CYP2B6 in CYP2C

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

Potencial lumakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

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

Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije

Preglednica 4 navaja dokazane ali napovedane učinke lumakaftorja/ivakaftorja na druga zdravila ali učinke drugih zdravil na lumakaftor/ivakaftor. Podatki, navedeni v preglednici 4, večinoma izvirajo iz študij *in vitro*. Priporočila, navedena pod podnaslovom "Klinični komentar" v preglednici 4, temeljijo na študijah interakcij, klinični pomembnosti ali napovedanih interakcijah zaradi poti izločanja. Interakcije, ki so klinično najpomembnejše, so navedene najprej.

Preglednica 4: Dokazane in druge potencialno pomembne interakcije – priporočila glede odmerkov za uporabo lumakaftorja/ivakaftorja z drugimi zdravili

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Sočasno uporabljena zdravila z največjo klinično pomembnostjo		
Antialergiki:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Prilagajanja odmerka montelukasta ne priporočajo. Uporabiti je treba ustrezno klinično spremljanje, kot je primerno, kadar se uporablja sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost montelukastu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
feksofenadin	↔ LUM, IVA	

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
	↑ ali ↓ feksofenadin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka feksofenadina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost feksofenadinu.
Antibiotiki:		
klaritromicin, telitromicin	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A s klaritromicinom, telitromicinom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju klaritromicina ali telitromicina bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↓ klaritromicin, telitromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno vrečico vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo klaritromicin ali telitromicin. Razmisliti je treba o uporabi drugih antibiotikov, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost klaritromicinu in telitromicinu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.
eritromicin	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A z eritromicinom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno z eritromicinom.
	↓ eritromicin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Razmisliti je treba o uporabi drugega antibiotika, na primer azitromicina. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost eritromicinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Antikonvulzivi:		
karbamazepin, fenobarbital, fenitoin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s temi antikonvulzivi	
	↓ karbamazepin, fenobarbital, fenitoin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antikonvulzivi ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju in antikonvulzivu se lahko znatno zmanjša, kar lahko zmanjša učinkovitost obeh učinkovin.

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
Antimikotiki: itrakonazol*, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi zaviranja CYP3A s temi antimikotiki	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo pri uvajanju teh antimikotikov bolnikom, ki trenutno jemljejo lumakaftor/ivakaftor.
	↓ itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Odmerek lumakaftorja/ivakaftorja je treba zmanjšati na eno vrečko vsak drugi dan za prvi teden zdravljenja, kadar uvajamo lumakaftor/ivakaftor pri bolnikih, ki trenutno jemljejo te antimikotike.
	↓ posakonazol Zaradi indukcije UGT z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi antimikotiki ne priporočajo. Bolnike je treba skrbno spremljati glede izbruha glivičnih okužb, če so taka zdravila potrebna. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antimikotikom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
flukonazol	↔ LUM ↑ IVA Zaradi indukcije CYP3A s flukonazolom	Prilagajanja odmerka lumakaftorja/ivakaftorja ne priporočajo, kadar se uporablja sočasno s flukonazolom.
	↓ flukonazol Zaradi indukcije z LUM; flukonazol se odstranjuje predvsem z izločanjem skozi ledvice kot nespremenjeno zdravilo; vendar so opazili zmerno zmanjšanje izpostavljenosti flukonazolu z močnimi induktorji.	Mogoče bo potreben večji odmerek flukonazola, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost flukonazolu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Protivnetna zdravila:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Zaradi indukcije CYP3A/2C8/2C9 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek ibuprofena, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost ibuprofenu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Zdravila za zdravljenje infekcij z mikobakterijami:		

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A z zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	
	↓ rifabutin Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zdravljenje infekcij z mikobakterijami ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja. Mogoče bo potreben večji odmerek rifabutina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost rifabutinu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
	↔ rifampicin, rifapentin	
Benzodiazepini:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi benzodiazepini ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost midazolamu in triazolamu, kar bo zmanjšalo njuno učinkovitost.
Hormonski kontraceptivi:		
etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni	↓ etinil estradiol, noretindron in drugi progestogeni Zaradi indukcije CYP3A/UGT z LUM	Na hormonske kontraceptive, vključno s peroralnimi kontraceptivi, kontracepcijskimi injekcijami, transdermalnimi kontracepcijskimi obliži in kontracepcijskimi vsadki, se ne smemo zanašati kot na učinkovito kontracepcijsko metodo, kadar jih dajemo sočasno z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost hormonskim kontraceptivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivi):		
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	↔ LUM, IVA	

Skupina sočasnega zdravila:		
Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
(uporabljajo se po presaditvi organov)	↓ ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s temi zdravili za zaviranje imunske odzivnosti ne priporočajo. Lumakaftor/ivakaftor bo zmanjšal izpostavljenost tem imunosupresivom, kar lahko zmanjša učinkovitost teh imunosupresivov. Uporabe lumakaftorja/ivakaftorja pri bolnikih s presajenimi organi niso proučevali.
Zaviralci protonske črpalke:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh zaviralcev protonske črpalke, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem zaviralcem protonske črpalke, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
Zdravila rastlinskega izvora:		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Zaradi indukcije CYP3A s šentjanževko	Sočasne uporabe lumakaftorja/ivakaftorja s šentjanževko ne priporočajo. Izpostavljenost ivakaftorju se bo zmanjšala, kar lahko zmanjša učinkovitost lumakaftorja/ivakaftorja.
Druga sočasno uporabljena klinično pomembna zdravila		
Antiaritmiki:		
digoksin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ digoksin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Treba je spremljati koncentracijo digoksina v serumu in titrirati odmerke, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost digoksinu.
Antikoagulanti:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ dabigatran Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Pri sočasni uporabi z lumakaftorjem/ivakaftorjem je potrebno ustrezno klinično spremljanje. Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka dabigatrana, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost dabigatranu.
varfarin	↔ LUM, IVA	

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
	↑ ali ↓ varfarin Zaradi možne indukcije ali zaviranja CYP2C9 z LUM	Kadar je potrebna sočasna uporaba varfarina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, je treba spremljati mednarodno normalizirano razmerje (INR-international normalised ratio). Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost varfarinu.
Antidepresivi:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin Zaradi indukcije CYP3A/2C19 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh antidepresivov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost tem antidepresivom, kar lahko zmanjša njihovo učinkovitost.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion Zaradi indukcije CYP2B6 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek bupropiona, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost bupropionu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.
Kortikosteroidi, sistemski:		
metilprednizolon, prednizon	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednizolon, prednizon Zaradi indukcije CYP3A z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek teh sistemskih kortikosteroidov, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost metilprednizolonu in prednizonu, kar lahko zmanjša njuno učinkovitost.
Antagonisti histaminskih receptorjev H2:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ ali ↓ ranitidin Zaradi možne indukcije ali zaviranja P-gp	Mogoče bo potrebna prilagoditev odmerka ranitidina, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko spremeni izpostavljenost ranitidinu.
Peroralni antidiabetiki:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	

Skupina sočasnega zdravila: Ime učinkovine	Učinek	Klinični komentar
	↓ repaglinid Zaradi indukcije CYP3A/2C8 z LUM	Mogoče bo potreben večji odmerek repaglinida, da bomo dosegli želeni klinični učinek. Lumakaftor/ivakaftor lahko zmanjša izpostavljenost repaglinidu, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

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

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

Lažno pozitivni urinski testi za THC

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

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se ivakaftor in lumakaftor izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so dispneja (14,0 %), driska (11,0 %) in navzea (10,2 %).

Resni neželeni učinki so vključevali dogodke, povezane z jetri, žolčnikom in žolčevodi, npr. zvišanje aminotransferaz (0,5 %), holestatski hepatitis (0,3 %) in hepatično encefalopatijo (0,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ugotovljeni v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah faze 3 (preskušnji 809-103 in 809-104) pri bolnikih, starih 12 let ali več, in v 24-tedenski, s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-109), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so navedeni v preglednici 5 po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri ivakaftorju samem, so tudi navedeni v preglednici 5. Neželeni učinki so razvrščeni po klasifikaciji pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); in neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 5: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	vnetje nosu in žrela*
	pogosti	okužba zgornjih dihal, rinitis
Psihiatrične motnje	neznana pogostnost	depresija
Žilne bolezni	občasni	hipertenzija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol, omotica*
	občasni	hepatična encefalopatija†
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	bolečina v ušesu*, neugodje v ušesu*, tinitus*, hiperemija bobniča*, vestibularna bolezen*
	občasni	kongestija ušesa*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kongestija nosu, dispneja, produktiven kašelj, zvečano izkašljevanje sputuma
	pogosti	nenormalno dihanje, bolečina v ustih in žrelu, kongestija obnosnih votlin*, rinoreja, eritem žrela*, bronhospazem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečina v trebuhu*, bolečina v zgornjem delu trebuha, driska, navzea
	pogosti	vetrovi, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje aminotransferaz
	občasni	holestatični hepatitis‡
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	neredna menstruacija, dismenoreja, metroragija, zatrdlina v dojki*
	občasni	menoragija, amenoreja, polimenoreja, vnetje dojke*, ginekomastija*, bolezen bradavice*, bolečina v bradavici*, oligomenoreja
Preiskave	zelo pogosti	bakterije v sputumu*
	pogosti	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
	občasni	zvišan krvni tlak

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

† 1 bolnik od 738

‡ 2 bolnika od 738

Varnostni podatki pri 1.029 bolnikih, starih 12 let ali starejših, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem največ dodatnih 96 tednov v dolgoročni nadaljevalni študiji varnosti in učinkovitosti (preskušanje 809-105), so bili podobni kot v 24-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah (glejte poglavje 5.1).

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v zvezi z jetri, žolčnikom in žolčevodi

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ 0,8 %, 2,0 % oziroma 5,2 % in 0,5 %, 1,9 % oziroma 5,1 % pri bolnikih, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor oziroma placebo. Incidenca neželenih učinkov, povezanih s aminotransferazami, je bila 5,1 % oziroma 4,6 % pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, oziroma pri tistih, ki so prejeli placebo. Sedem bolnikov, ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor, je imelo z jetri povezane resne neželene učinke z zvišanimi aminotransferazami, vključno s tremi, ki so imeli sočasno zvišanje celotnega bilirubina. Po prenehanju jemanja lumakaftorja/ivakaftorja so se testi funkcije jeter pri vseh bolnikih vrnili na izhodiščne vrednosti ali bistveno izboljšali (glejte poglavje 4.4).

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

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

Respiratorni neželeni učinki

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov (npr. neugodje v prsih, dispneja, bronhospazem in nenormalno dihanje) pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, 26,3 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17,0 %. Incidenca teh neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so imeli pred zdravljenjem manjši FEV₁. Približno tri četrtine dogodkov se je začelo med prvim tednom zdravljenja in pri večini bolnikov so se dogodki razrešili brez prekinitve odmerjanja. Večina neželenih učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih, niso bili resni in niso povzročili prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3b (preskušanje 809-011 [del B]) pri 46 bolnikih, starih 12 let ali več, z napredovalo boleznijo pljuč (ppFEV₁ < 40) [srednji ppFEV₁ 29,1 v izhodišču (razpon: 18,3 do 42,0)], je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 65,2 %. V podskupini 28 bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku (2 tableti vsakih 12 ur), je bila incidenca 71,4 %, pri 18 bolnikih, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v zmanjšanem odmerku (1 tableta vsakih 12 ur do 2 tedna, nato pa zvečanje na polni odmerek), pa je bila incidenca 55,6 %. Od bolnikov, ki so jim uvedli lumakaftor/ivakaftor v polnem odmerku, je imel en bolnik resen respiratorni neželeni učinek, trem bolnikom so pozneje odmerek zmanjšali, trije bolniki pa so prekinili zdravljenje. Pri bolnikih, ki so jim uvedli polovični odmerek, ni bilo resnih respiratornih neželenih učinkov, zmanjšanj odmerkov ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Motnje menstrualnega ciklusa

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 je bila incidenca dogodkov združenih motenj menstrualnega ciklusa (amenoreja, dismenoreja, menoragija, neredna menstruacija, metroragija, oligomenoreja in polimenoreja) 9,9 % pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in 1,7 % pri ženskah, ki so prejemale placebo. Ti menstrualni dogodki so se pojavljali pogosteje v podskupini bolnic, ki so jemale hormonske kontraceptive (25,0 %), kot pri bolnicah, ki jih niso jemale (3,5 %) (glejte poglavje 4.5). Večina teh učinkov je bila po izraženosti blagih ali zmernih in niso bili resni. Pri bolnicah, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, sta se približno dve tretjini teh reakcij razrešili, mediano trajanje pa je bilo 10 dni.

Zvišan krvni tlak

Med preskušanjema 809-103 in 809-104 so pri 0,9 % (7/738) bolnikov, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo, poročali o neželenih učinkih, povezanih z zvišanim krvnim tlakom (npr. hipertenziji, zvišanjem krvnega tlaka).

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

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

Pediatrična populacija

Varnostne podatke lumakaftorja/ivakaftorja so ocenili pri 46 bolnikih, starih od 1 do manj kot 2 leti (preskušanje 809-122), 60 bolnikih, starih 2 do 5 let (preskušanje 809-115), 161 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanja 809-011 in 809-109), in pri 194 bolnikih, starih 12 do 17 let, s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* in ki so prejeli lumakaftor/ivakaftor v kliničnih študijah. Bolniki, stari 12 do 17 let, so bili vključeni v preskušanja 809-103 in 809-104.

Celotni varnostni profil pri teh pediatričnih bolnikih se je na splošno ujemal z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih. V pediatrični starosti specifično poročajo o malo izbranih neželenih učinkih.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 57 bolnikih, starih 2 leti ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR*, so se na splošno ujemali s 24-tedensko predhodno študijo pri bolnikih, starih od 2 do 5 let (preskušanje 809-115) in varnostnimi podatki pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let.

Podatki o dolgoročni varnosti iz 96-tedenske nadaljevalne podaljšane študije pri 239 bolnikih, starih 6 let ali več, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* na genu *CFTR* (preskušanje 809-110), so se na splošno ujemali s 24-tedenskimi predhodnimi študijami pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-011 in preskušanje 809-109).

Opis izbranih neželenih učinkov pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do manj kot 12 let

Neželeni učinki, povezani z jetri in žolčevodom

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 58 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-011), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 5,3 %, 8,8 % oziroma 19,3 %. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Odmerjanje lumakaftorja/ivakaftorja so vzdrževali ali po prekinitvi spet uspešno začeli pri vseh bolnikih z zvišanjem aminotransferaz, razen pri 1 bolniku, ki je prenehal z zdravljenjem.

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 pri 204 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (preskušanje 809-109), je bila incidenca najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 in $> 3 \times \text{ULN}$ 1,0 %, 4,9 % oziroma 12,6 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 2,0 %, 3,0 % oziroma 7,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Dva bolnika v skupini, ki je prejela lumakaftor/ivakaftor, in dva bolnika v skupini s placebom sta prenehala z zdravljenjem zaradi zvišanja aminotransferaz.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 60 bolnikih, starih 2 leti do 5 let (preskušanje 809-115), je bila pogostnost najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 , oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) oziroma 15,0 % (9/60). Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. Trije bolniki so se prenehali zdraviti z lumakaftorjem/ivakaftorjem zaradi zvišanih aminotransferaz.

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 pri 46 bolnikih, starih od 1 do manj kot 2 leti (preskušanje 809-122), je bila pogostnost najvišjih ravni aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 , oziroma $> 3 \times \text{ULN}$ 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) in 10,9 % (5/46). Noben bolnik ni imel ravni celotnega bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$. En bolnik se je prenehal zdraviti z lumakaftorjem/ivakaftorjem zaradi zvišanih aminotransferaz.

Respiratorni neželeni učinki

Med 24-tedensko odprto klinično študijo faze 3 (preskušanje 809-011) pri 58 bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 91,4), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 6,9 % (4/58).

Med 24-tedensko s placebom kontrolirano klinično študijo faze 3 (preskušanje 809-109) pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let (povprečni izhodiščni ppFEV₁ je bil 89,8), je bila incidenca respiratornih neželenih učinkov 18,4 % pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, in 12,9 % pri bolnikih s placebom. Med serijskim spirometričnim testiranjem po prejemu odmerka so med uvajanjem zdravljenja ugotovili zmanjšanje ppFEV₁. Absolutna sprememba pri bolnikih, ki so jemali lumakaftor/ivakaftor, od časa pred odmerkom do 4 do 6 ur po odmerku je bila -7,7 l. dne in -1,3 l. dne. Zmanjšanje po odmerku je do 16. tedna izginilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

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

V preskušanju 809-109 pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 6 do manj kot 12 let, je bila razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za absolutno spremembo v 24. tednu v primerjavi s placebom -24,9 mmol/l (nominalna $P < 0,0001$). Razlika zaradi zdravljenja (povprečje najmanjših kvadratov) kloridov v znoju za povprečno absolutno spremembo v 15. dnevu in v 4. tednu v primerjavi s placebom je bila -20,8 mmol/l (95 % IZ: -23,4; -18,2; nominalna $P < 0,0001$).

V preskušanju 809-115 pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih 2 do 5 let, je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju znotraj skupine od izhodišča v 24. tednu -31,7 mmol/l (95 % IZ: -35,7, -27,6). Poleg tega je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od 24. tedna v 26. tednu po dvotedenskem obdobju spiranja (za ocenjevanje odziva brez prejemanja zdravila) zvečanje za 33,0 mmol/l (95 % IZ: 28,9, 37,1; nominalna $P < 0,0001$), ki predstavlja povratek na izhodišče po spiranju zdravila. V 24. tednu se je natrijev klorid pri 16 % otrok znižal pod 60 mmol/l, pri nobenem otroku pa pod 30 mmol/l.

V preskušanju 809-122 pri bolnikih, homozigotnih za mutacijo *F508del-CFTR*, starih od 1 do manj kot 2 let, je zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem dokazano zmanjšalo kloride v znoju v 4. tednu, to zmanjšanje se je ohranilo do konca 24. tedna. Povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 24. tednu je bila -29,1(13,5) mmol/l (95 % IZ: - 34,8; -23,4). Poleg tega je bila povprečna (SD) absolutna sprememba kloridov v znoju od 24. tedna v 26. tednu po 2-tedenskem obdobju spiranja 27,3 (11,1) mmol/l (95 % IZ: 22,3; 32,3). Ta sprememba predstavlja vrnitev proti izhodišču po spiranju zdravila.

Spremembe FEV₁

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

Zmanjšanje srčne frekvenca

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

Kardialna elektrofiziologija

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

V preskušanju 809-103 so ovrednotili 549 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,1 leta) z napovedanim FEV₁ v odstotkih (ppFEV₁) ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,7 v izhodišču [razpon: 31,1 do 94,0]). V preskušanju 809-104 so ovrednotili 559 bolnikov s CF, ki so bili stari 12 let ali več (povprečna starost 25,0 let) s ppFEV₁ ob presejanju med 40 in 90 (povprečni ppFEV₁ 60,5 v izhodišču [razpon: 31,3 do 99,8]). Bolnike z anamnezo kolonizacije z mikroorganizmi, kot so *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, ali ki so imeli 3 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3-krat ULN ali celotni bilirubin ≥ 2-krat ULN), so izključili.

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

V obeh preskušanjih je zdravljenje z lumakaftorjem/ivakaftorjem povzročilo statistično signifikantno izboljšanje ppFEV₁ (glejte preglednico 6). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ je nastopilo hitro (15. dne) in se vzdrževalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Petnajstega dne je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča 2,51 odstotne točke v združenih preskušanjih 809-103 in 809-104 ($P < 0,0001$). Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, izraženost bolezni, spol in zemljepisno območje. V preskušanja 3. faze lumakaftorja/ivakaftorja je bilo vključenih 81 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču. Razlika zaradi zdravljenja v tej podskupini je bila primerljiva s tisto, ki so jo ugotovili pri bolnikih s ppFEV₁ ≥ 40. V 24. tednu je bila razlika zaradi zdravljenja med lumakaftorjem 400 mg/ivakaftorjem 250 mg na 12 ur in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ)

ppFEV₁ od izhodišča v združenih preskušanjih 809-103 in 809-104 3,39 odstotne točke (P = 0,0382) za bolnike s ppFEV₁ < 40 in 2,47 odstotne točke (P < 0,0001) za bolnike s ppFEV₁ ≥ 40.

Preglednica 6: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov v preskušanju 809-103 in preskušanju 809-104*

		Preskušanje 809-103		Preskušanje 809-104		Združeno (preskušanje 809-103 in preskušanje 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg na 12 ur/ IVA 250 mg na 12 ur (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg na 12 ur/IVA 250 mg na 12 ur (n = 369)
Absolutna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (odstotne točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
Relativna sprememba ppFEV₁ v 24. tednu (%)	razlika zaradi zdravljenja	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	sprememba znotraj skupine	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
Absolutna sprememba ITM v 24. tednu (kg/m²)	razlika zaradi zdravljenja	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	sprememba znotraj skupine	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
Absolutna sprememba rezultata CFQ-R respiracijske domene v 24. tednu (točke)	razlika zaradi zdravljenja	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	sprememba znotraj skupine	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
Delež bolnikov z ≥ 5 % relativno spremembo ppFEV₁ v 24. tednu	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	razmerje obetov	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Število pljučnih poslabšanj do vključno 24. tedna	# dogodkov (pogostnost na 48 tednov)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	razmerje pogostnosti	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

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

†Pomeni statistično signifikantnost, potrjeno s hierarhičnim postopkom testiranja.

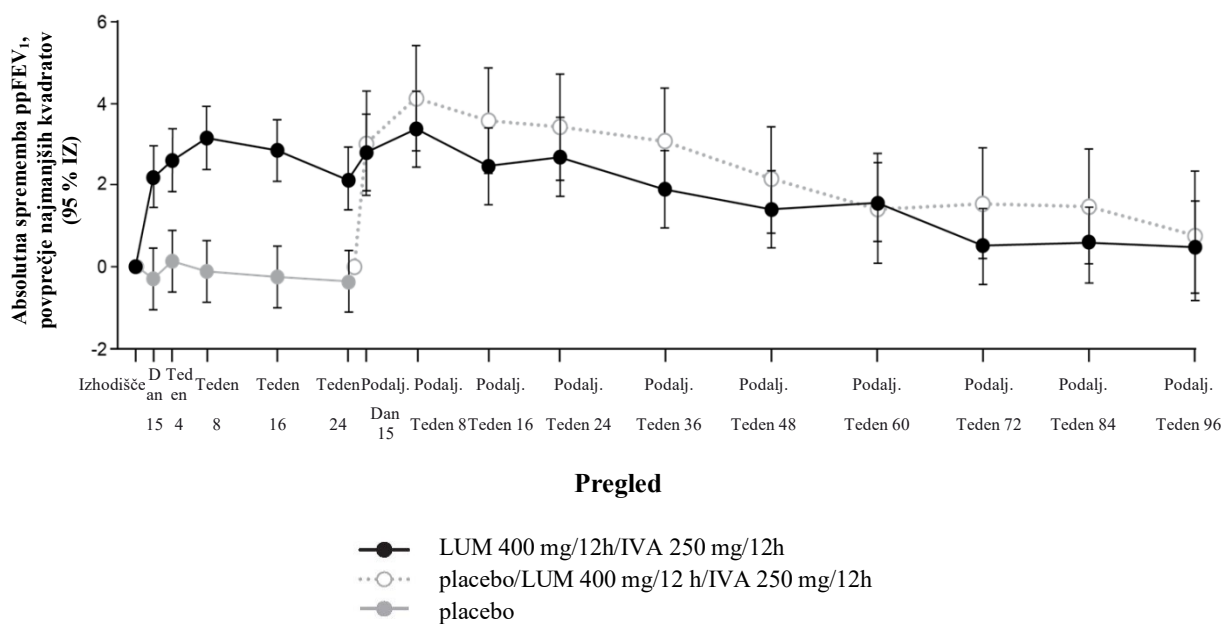
V 24. tednu je bil delež bolnikov, pri katerih se ni pojavilo pljučno poslabšanje, značilno večji pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V združeni analizi je bilo razmerje pogostnosti poslabšanj do 24. tedna pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem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

Dolgoročna nadaljevalna študija varnosti in učinkovitosti

Študija 809-105 je bila multicentrična nadaljevalna podaljšana študija 3. faze s paralelnimi skupinami pri bolnikih s CF, ki je vključila bolnike, stare 12 let ali starejše, iz preskušanja 809-103 in preskušanja 809-104. To podaljšano preskušanje je bilo zasnovano za oceno varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 1.108 bolnikov, ki so v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104 prejeli kakršno koli zdravljenje, so 1.029 (93 %) določili odmerek in jih aktivno zdravili (lumakaftor 600 mg enkrat na dan/ivakaftor 250 mg/12 h ali lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h) v preskušanju 809-105 do največ dodatnih 96 tednov (tj. skupaj največ 120 tednov). Primarna analiza učinkovitosti v tej podaljšani študiji je vključevala podatke do 72. tedna preskušanja 809-105 z analizo občutljivosti, ki je vključevala podatke do 96. tedna preskušanja 809-105.

Bolniki, zdravljeni z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104, so pokazali učinek, ki je glede na izhodišče trajal še dodatnih 96 tednov do konca preskušanja 809-105. Pri bolnikih, ki so prešli s placeba na aktivno zdravljenje, so ugotovili spremembe, podobne tistim, ki so jih ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z lumakaftorjem/ivakaftorjem v preskušanju 809-103 ali preskušanju 809-104 (glejte preglednico 6). Rezultati iz preskušanja 809-105 so predstavljeni na sliki 1 in v preglednici 7.

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



† Iz preskušanj 809-103, 809-104 in 809-105.

Preglednica 7: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 809-105*

	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
	povprečje (SD)	povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povpre čje (SD)	povprečje najmanjši h kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
Izhodiščni in končni						
Izhodiščni ppFEV₁†	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (odstotne točke)						

	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
Izhodiščni in končni	povprečje (SD)	povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
72. teden podaljšanja		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
96. teden podaljšanja		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativna sprememba od izhodiščnega ppFEV₁ (%)						
72. teden podaljšanja		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
96. teden podaljšanja		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Izhodiščni ITM (kg/m²)[‡]	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolutna sprememba od izhodiščnega ITM (kg/m²)						
72. teden podaljšanja		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)[‡]	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)						
72. teden podaljšanja		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
96. teden podaljšanja		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) *** † ***						
Število dogodkov na bolnika-leto (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Število dogodkov, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija, na		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	

	Placebo, nato prehod na lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 176)**			lumakaftor 400 mg/12 h/ ivakaftor 250 mg/12 h (n = 369)†		
Izhodišni in končni	povprečje (SD)	povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	vrednost P	povprečje (SD)	povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	vrednost P
bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)						
Število dogodkov, zaradi katerih so bili potrebni intravenski antibiotiki, na bolnika-letu (95 % IZ) (pogostnost na 48 tednov)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

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

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

** Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 809-103 in 809-104 (skupina, ki je prejela najprej placebo, nato lumakaftor/ivakaftor), je trajala skupna izpostavljenost do 96 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

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

† Pri bolnikih, ki so nadaljevali iz preskušanj 809-103 in 809-104 (skupina z lumakaftorjem/ivakaftorjem, ki je nadaljevala z lumakaftorjem/ivakaftorjem), je trajala skupna izpostavljenost do 120 tednov. Rezultati skupine z odmerkom lumakaftorja 400 mg/12 h/ivakaftorja 250 mg/12 h so skladni s priporočenim odmerjanjem.

‡ Izhodišče za skupino, ki je prejela placebo in nato prešla na lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, je bilo izhodišče preskušanja 809-105. Izhodišče za skupino, ki je prejela lumakaftor 400 mg/12 h/ivakaftor 250 mg/12 h, sta bili preskušanja 809-103 in 809-104.

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

Preskušanje 809-102 je bilo multicentrično, dvojno slepo, randomizirano preskušanje 2. faze, kontrolirano s placebom, pri 125 bolnikih s CF, starih 18 let ali več, ki so imeli ppFEV₁ 40 – 90 vključno in mutacijo *F508del* na enem alelu plus drugi alel z mutacijo, za katero je bilo napovedano, da bo preprečila nastajanje CFTR ali povzročila nastajanje CFTR, ki se *in vitro* ne odziva na ivakaftor.

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

Pediatrična populacija

Preskušanja pri bolnikih s CF, starih 6 do manj kot 12 let, ki so homozigotni za mutacijo F508del na genu CFTR

Preskušanje 809-109 je bila 24-tedenska, s placebom kontrolirana klinična študija faze 3 pri 204 bolnikih s CF, starih 6 do manj kot 12 let (povprečna starost 8,8 leta). V preskušanju 809-109 so ocenjevali osebe z indeksom pljučnega očistka (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 pri začetnem presejalnem pregledu (povprečni LCI_{2,5} 10,28 v izhodišču [razpon: 6,55 do 16,38]) in ppFEV₁ ≥ 70 ob presejanju (povprečni ppFEV₁ 89,8 ob presejanju [razpon: 48,6 do 119,6]). Bolniki so prejeli poleg svojih predpisanih terapij CF bodisi lumakaftor 200 mg/ivakaftor 250 mg vsakih 12 ur (n = 103) ali placebo (n = 101).

Bolniki, ki so imeli 2 ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT $\geq$ 3-kratnika ULN), ali ALT ali AST $>$ 5-kratnika ULN, ali celotni bilirubin $>$ 2-kratnika ULN, so bili izključeni.

Primarni učinkovitostni cilj študije je bila absolutna sprememba LCI_{2,5} od izhodišča do 24. tedna. Ključni sekundarni cilji študije so vključevali povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do 15. dne in v 4. tednu in v 24. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), absolutno spremembo ITM od izhodišča do 24. tedna in absolutno spremembo respiratorne domene CFQ-R od izhodišča do 24. tedna. Te rezultate kaže preglednica 8 v nadaljevanju:

Preglednica 8: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih ciljev v preskušanju 809-109

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

* Preskušanje je vključevalo ključne sekundarne in druge sekundarne cilje.

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

Bolnike s CF, stare 6 let ali več, iz preskušanja 809-011 in preskušanja 809-109, so vključili v multicentrično nadaljevalno podaljšano študijo 3. faze (preskušanje 809-110). To podaljšano preskušanje so oblikovali za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z lumakaftorjem/ivakaftorjem. Od 262 bolnikov, ki so v preskušanju 809-011 ali preskušanju 809-109 prejeli katerokoli zdravilo, je 239 bolnikov (91 %) prejelo aktivno zdravljenje (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, so prejeli lumakaftor 200 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h; bolniki, stari $\geq$ 12 let, so prejeli lumakaftor 400 mg/12 h in ivakaftor 250 mg/12 h) v podaljšani študiji do dodatnih 96 tednov (tj. do skupno 120 tednov) (glejte poglavje 4.8). Sekundarne rezultate učinkovitosti in pogostnost dogodkov pljučnega poslabšanja kaže preglednica 9.

Preglednica 9: Dolgoročni učinek lumakaftorja/ivakaftorja v preskušanju 809-110

	Placebo, nato prehod na lumakaftor / ivakaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumakaftor / ivakaftor – lumakaftor / ivakaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Izhodiščni in končni	povprečje (SD)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)	povprečje (SD)	povprečje po metodi najmanjših kvadratov (95 % IZ)
	n = 101		n = 128	
Izhodiščni LCI_{2,5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolutna sprememba LCI_{2,5} od izhodišča				
96. teden podaljšanja		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Izhodiščni ITM (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolutna sprememba ITM od izhodišča (kg/m²)				
96. teden podaljšanja		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Izhodiščni rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke)‡	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolutna sprememba rezultata respiracijske domene CFQ-R (točke)				
96. teden podaljšanja		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Število pljučnih poslabšanj (dogodki) (preskušanje 809-109 FAS in ROS)†				
Število dogodkov na bolnika-leto (95 % IZ)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Bolniki so prejeli placebo v preskušanju 809-109 (n = 96) in prešli na aktivno zdravljenje z LUM/IVA v podaljšani študiji (P-L/I). Bolniki so bili zdravljeni z LUM/IVA bodisi v predhodni študiji [preskušanje 809-011 (n = 49) ali preskušanju 809-109 (n = 94)] in nadaljevali z aktivnim zdravljenjem z LUM/IVA v podaljšanju (L/I-L/I).

‡Izhodišče za obe skupini (P-L/I in L/I-L/I) je bilo izhodišče preskušanja 809-011 in preskušanja 809-109 (predhodna študija) in ustrezni n se nanaša na skupino bolnikov za analizo v predhodni študiji.

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

†FAS = celotna ††FAS = skupina bolnikov za analizo (full analysis set) (n = 103) vključuje bolnike, ki so prejeli L/I v preskušanju 809-109 in v preskušanju 809-110, ocenjene za L/I v kumulativnem obdobju študije; ROS = nadaljevalna skupina bolnikov (rollover set) (n = 96) vključuje bolnike, ki so prejeli placebo v preskušanju 809-109 in L/I v preskušanju 809-110, ocenjene v tekočem obdobju študije za preskušanje 809-110.

Preskušanje 809-115: Študija varnosti in prenašanja pri pediatričnih bolnikih s CF, starih 2 do 5 let, homozigotnih za mutacijo F508del na genu CFTR

V preskušanju 809-115 so ocenjevali 60 bolnikov, ki so bili ob presejanju stari 2 do 5 let (povprečna starost v izhodišču 3,7 let). Glede na svojo telesno maso ob presejanju so bolniki prejeli s hrano zmešana zrnca vsakih 12 ur, in sicer odmerek zrnca lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg za bolnike, ki so tehtali manj kot 14 kg ($n = 19$), ali lumakaftorja 150 mg/ivakaftorja 188 mg za bolnike, ki so tehtali 14 kg ali več ($n = 41$), 24 tednov poleg svojih predpisanih zdravil za CF. Za ocenjevanje učinkov brez prejemanja zdravila so prišli bolniki na varnostni kontrolni pregled po dvotedenskem obdobju izpiranja.

Sekundarna končna stanja so vključevala absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča v 24. tednu in absolutno spremembo kloridov v znoju od 24. tedna v 26. tednu (glejte Farmakodinamični učinki), pa tudi končna stanja, navedena v preglednici 10. Klinične pomembnosti velikosti teh sprememb pri otrocih, starih 2 do 5 let, s cistično fibrozo pri dolgoročnejšem zdravljenju niso zanesljivo potrdili.

Preglednica 10: Povzetek sekundarnih izidov v preskušanju 809-115

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

Opomba: vrednosti P v preglednici so nominalne.

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

** Vsi bolniki so v izhodišču imeli insuficienco trebušne slinavke. Trije od 48 bolnikov, ki so imeli v izhodišču vrednosti fekalne elastaze-1 $< 100 \mu\text{g/g}$, so v 24. tednu dosegli raven $\geq 200 \mu\text{g/g}$.

Preskušanje 809-122: Študija varnosti in prenašanja pri pediatričnih bolnikih s CF, starih od 1 do manj kot 2 leti, homozigotnih za mutacijo F508del na genu CFTR

V preskušanju 809-122 del B so ocenili primarno končno stanje varnosti in prenašanja pri 46 bolnikih v obdobju 24 tednov (povprečna starost v izhodišču 18,1 meseca). Ocenjeni sekundarni končni stanji sta bili farmakokinetika in absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča v 24. tednu (glejte Farmakodinamični učinki). V skladu s svojo telesno maso ob presejanju so bolnikom dajali zrnca, zmešana s hrano, na 12 ur 24 tednov v odmerku lumakaftorja 75 mg/ivakaftorja 94 mg (bolniki s telesno maso 7 kg do < 9 kg) ali lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg (bolniki s telesno maso 9 kg

do < 14 kg) ali lumakaftorja 150 mg / ivakaftorja 188 mg (bolniki s telesno maso ≥ 14 kg), poleg svojih predpisanih terapij CF. Za ocenjevanje učinkov brez prejemanja zdravila so imeli bolniki varnostni kontrolni pregled po 2-tedenskem obdobju spiranja.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Absorpcija

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

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

Porazdelitev

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

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

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

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

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

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

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

Okvara ledvic

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

Starejši

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

Spol

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

Pediatrična populacija

Izpostavljenosti na podlagi populacijske farmakokinetične (FK) analize so bile pri pediatričnih populacijah podobne kot pri odraslih, kot kaže preglednica 11.

Preglednica 11: Povprečna (SD) izpostavljenost lumakaftorju in ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Telesna masa	Odmerek	Povprečna (SD) AUC _{ss} lumakaftorja (µg*h/ml)	Povprečna (SD) AUC _{ss} ivakaftorja (µg*h/ml)
Bolniki, stari 1 do < 2 leti	7 kg do <9 kg N=1	vrečica lumakaftorja 75 mg/ivakaftorja 94 mg na 12 ur	234	7,98
	9 kg to <14 kg N=44	vrečica lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg na 12 ur	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥14 kg N=1	vrečica lumakaftorja 150 mg/ivakaftorja 188 mg na 12 ur	116	5,82
Bolniki, stari 2 do 5 let	<14 kg N=20	vrečica lumakaftorja 100 mg/ivakaftorja 125 mg na 12 ur	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Bolniki, stari 2 do 5 let	≥14 kg N=42	vrečica lumakaftorja 150 mg/ivakaftorja 188 mg na 12 ur	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Bolniki, stari 6 do < 12 let	- N=62	vrečica lumakaftorja 200 mg/ivakaftorja 250 mg na 12 ur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Bolniki, stari 12 do < 18 let	- N=98	vrečica lumakaftorja 400 mg/ivakaftorja 250 mg na 12 ur	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Bolniki, stari 18 let ali več	- N=55	vrečica lumakaftorja 400 mg/ivakaftorja 250 mg na 12 ur	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Opomba: izpostavljenosti za bolnike, mlajše od 18 let, so iz populacijskih FK analiz. Izpostavljenosti za odrasle bolnike so iz ne-kompartmentalnih analiz.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Lumakaftor

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

Ivakaftor

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

Varnostna farmakologija

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

Nosečnost in plodnost

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

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

Peri- in postnatalni razvoj

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

Mlade živali

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

Lumakaftor in ivakaftor

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

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

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 18. november 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

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

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

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES) Na podlagi dogovorjenega protokola mora predlagatelj izvesti dolgoročno študijo učinkovitosti za primerjavo napredovanja bolezni pri otrocih s CF, homozigotnih za <i>F508del-CFTR</i>, starih 1 leto do 5 let v času uvedbe zdravljenja z zdravilom Orkambi, z napredovanjem bolezni pri sočasni kohorti otrok s CF s primerljivimi demografskimi značilnostmi, ki niso nikoli prejeli zdravljenja z zdravilom Orkambi, poleg longitudinalne zgodovinske kohorte.	Vmesna analiza: december 2022. Končno poročilo: december 2025.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

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

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Orkambi 100 mg/125 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

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

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 100 mg/125 mg tablete

lumacaftorum/ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj
zvečer

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

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

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

Orkambi 200 mg/125 mg tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

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

28 filmsko obloženih tablet

Del večkosovnega pakiranja. Prodaja posamezne enote ni možna.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Orkambi 200 mg/125 mg tablete

lumacaftorum/ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

zjutraj

zvečer

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

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

zrnca

56 vrečic

4 posamezne zloženke s po 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tu privzdignite in odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZLOŽENKA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

zrnca

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**Navodilo za uporabo**

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine pri sobni ali nižji temperaturi. Zaužijte jo do konca. Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

zjutraj

zvečer

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

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca

lumacaftorum/ivacaftorum

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

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

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

zrnca

56 vrečic

4 posamezne zloženke s po 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tu privzdignite in odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZLOŽENKA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

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

zrnca

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**Navodilo za uporabo**

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine pri sobni ali nižji temperaturi. Zaužijte jo do konca. Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

zjutraj

zvečer

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

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

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

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca

lumacaftorum/ivacaftorum

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

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

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici

lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 75 mg lumakaftorja in 94 mg ivakaftorja.

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

zrnca

56 vrečic

4 posamezne zloženke s 14 vrečicami na zloženko

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tu privzdignite in odprite.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/15/1059/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZLOŽENKA ZA VREČICE****1. IME ZDRAVILA**

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici
lumacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečica zrnca vsebuje 75 mg lumacaftorja in 94 mg ivacaftorja.

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

zrnca

14 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**Navodilo za uporabo**

Zmešajte celotno vsebino vrečice s 5 ml za starost primerne mehke hrane ali tekočine pri sobni ali nižji temperaturi. Zaužijte ga v celoti. Porabite v eni uri po pripravi mešanice tik pred obrokom ali prigrizkom, ki vsebuje maščobe, ali tik po njem.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

zjutraj

zvečer

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

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

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

EU/1/15/1059/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VREČICE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca

lumacaftorum/ivacaftorum

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

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

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo

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

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Orkambi

Ne jemljite zdravila Orkambi

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

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

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi, so poročali o depresiji (vključno s samomorilnimi mislimi in vedenjem), ki se je običajno pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas (ali pri osebi, ki jemlje to zdravilo) pojavi kateri koli od naslednjih simptomov: žalost ali spremenjeno razpoloženje, tesnoba, občutki čustvenega nelagodja ali misli na samopoškodovanje ali samomor, ki so lahko znaki depresije.

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

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

Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi ali samo z ivakaftorjem (ena od sestavin zdravila Orkambi), so opazili **motnje očesne leče** (siva mrena, katarakta) brez kakšnega vpliva na vid. Mogoče bo zdravnik pred zdravljenjem z zdravilom Orkambi in med njim naredil nekatere preiskave oči.

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

Otroci, mlajši od 6 let

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

Druga zdravila in zdravilo Orkambi

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

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

- antibiotična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb), na primer: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;

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

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

Nosečnost in dojenje

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Orkambi vsebuje natrij

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

3. Kako jemati zdravilo Orkambi

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

Priporočeni odmerek

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

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

Starost	Tablete	Odmerek	
		Zjutraj	Zvečer
6 do < 12 let	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tableti	2 tableti
12 let ali več	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tableti	2 tableti

Zdravilo Orkambi lahko začnete jemati kateri koli dan v tednu.

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

- **Zmerne težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na dve tableti zjutraj in eno tableto zvečer.
- **Hude težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer. Zdravnik se lahko odloči, da bo zmanjšal pogostnost dajanja na podlagi kliničnega odziva in prenašanja zdravila.

Način uporabe

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

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

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

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Orkambi, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo Orkambi

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Orkambi

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

Nemudoma obvestite zdravnika, če imate kakega od naslednjih simptomov:

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

Depresija

Znaki depresije vključujejo žalost ali spremenjeno razpoloženje, tesnobo, občutke čustvenega nelagodja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če imate katerega koli od teh simptomov.

Drugi neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

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

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Orkambi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orkambi

Učinkovini sta lumakaftor in ivakaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete:

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

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete:

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

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

Druge sestavine zdravila so:

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

Izgled zdravila Orkambi in vsebina pakiranja

Orkambi 100 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

Zdravilo Orkambi 100 mg/125 mg je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 112 filmsko obloženih tablet (4 pakiranja po 28 filmsko obloženih tablet).

Orkambi 200 mg/125 mg filmsko obložene tablete

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Navodilo za uporabo

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečki
Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečki
Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečki
lumakaftor (lumacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Orkambi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Orkambi vsebuje dve učinkovini, lumakaftor in ivakaftor. To je zdravilo, ki se uporablja za dolgoročno zdravljenje cistične fibroze (CF) pri bolnikih, starih 1 leto ali več, ki imajo določeno spremembo (imenuje se mutacija *F508del*), ki vpliva na gen za beljakovino, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR), ki ima pomembno vlogo pri uravnavanju toka sluzi v pljučih. Pri ljudeh s to mutacijo bo nastajala nenormalna beljakovina CFTR. Celice vsebujejo po dve kopiji gena *CFTR*; zdravilo Orkambi se uporablja pri bolnikih, pri katerih sta z mutacijo *F508del* prizadeti obe kopiji (homozigoti).

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

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

Ne uporabljajte zdravila Orkambi

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

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

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

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

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Orkambi, so poročali o depresiji (vključno s samomorilnimi mislimi in vedenjem), ki se je običajno pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Takoj se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas (ali pri osebi, ki jemlje to zdravilo) pojavi kateri koli od naslednjih simptomov: žalost ali spremenjeno razpoloženje, tesnoba, občutki čustvenega nelagodja ali misli na samopoškodovanje ali samomor, ki so lahko znaki depresije.

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

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

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

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

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

Otroci, mlajši od 1 leta

Ni znano, ali je zdravilo Orkambi varno in učinkovito pri otrocih, mlajših od 1 leta. Zato se zdravilo Orkambi pri otrocih, mlajših od 1 leta, ne sme uporabljati.

Druga zdravila in zdravilo Orkambi

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

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

- antibiotična zdravila (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb), na primer: telitromicin, klaritromicin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, eritromicin;

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

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

Zdravilo Orkambi vsebuje natrij

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

3. Kako dajati zdravilo Orkambi

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

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

Priporočeni odmerki

Priporočila za odmerjanje za bolnike, stare 1 leto ali več, so navedena v preglednici spodaj. Zdravilo Orkambi je treba jemati zjutraj in zvečer (s presledkom 12 ur), s hrano ki vsebuje maščobe.

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

Starost	Telesna masa	Zdravilo	Odmerek	
			zjutraj	zvečer
1 do < 2 leti	7 kg do < 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici	1 vrečica	1 vrečica
	9 kg do < 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici	1 vrečica	1 vrečica
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici	1 vrečica	1 vrečica
2 do 5 let	< 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici	1 vrečica	1 vrečica
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici	1 vrečica	1 vrečica

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

- **Zmerne težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na eno vrečico na dan zjutraj in eno vrečico vsak drugi dan zvečer.
- **Hude težave z jetri:** odmerek se lahko zmanjša na eno vrečico na dan ali še redkeje zjutraj. Zvečer odmerka ni dovoljeno dati.

Način uporabe

Zdravilo Orkambi se jemlje peroralno.

Vsaka vrečica je samo za enkratno uporabo.

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

Dajanje zrnč zdravila Orkambi otroku:

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

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

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

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

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

Če ste pozabili otroku dati zdravilo Orkambi

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

Če ste prenehali otroku dajati zdravilo Orkambi

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

Nemudoma obvestite otrokovega zdravnika, če se pri otroku pojavi:

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

Depresija

Znaki depresije vključujejo žalost ali spremenjeno razpoloženje, tesnobo, občutke čustvenega nelagodja.

Nemudoma obvestite zdravnika, če imate katerega koli od teh simptomov.

Drugi neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

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

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Orkambi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Orkambi

Učinkovini sta lumakaftor in ivakaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg zrnca v vrečici:

Ena vrečica vsebuje 75 mg lumakaftorja in 94 mg ivakaftorja.

Orkambi 100 mg/125 mg zrnca v vrečici:

Ena vrečica vsebuje 100 mg lumakaftorja in 125 mg ivakaftorja.

Orkambi 150 mg/188 mg zrnca v vrečici:

Ena vrečica vsebuje 150 mg lumakaftorja in 188 mg ivakaftorja.

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

Izgled zdravila Orkambi in vsebina pakiranja

Orkambi zrnca so bela do belkasta.

Zrnca so na voljo v vrečicah.

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Tel/Tlf/Sími/Tηλ/Puh:
+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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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