

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Oranssi, kapselin muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”T100” ja jonka toinen puoli on tyhjä (mitat 7,9 mm x 15,5 mm).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaftrio on tarkoitettu kystisen fibroosin yhdistelmähoitoon ivakaftori 150 mg -tablettien kanssa vähintään 12-vuotiaille potilaille, jotka ovat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen tai jotka ovat heterotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on minimal function (MF) -mutaatio (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kaftrio-valmistetta saavat määrätä vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, kahden *F508del*-mutaation olemassaolo tai yhden *F508del*-mutaation sekä minimal function -mutaation olemassaolo on vahvistettava käyttämällä täsmällistä ja validoitua genotyyppitysmenetelmää (ks. kohta 5.1).

Annostus

Suosittelun annos on kaksi tablettia (kussakin 75 mg ivakaftoria/50 mg tetsakaftoria/100 mg eleksakaftoria) aamulla ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti illalla. Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia (ks. Antotapa).

Annoksen unohtuminen

Jos unohtuneesta aamu- tai ilta-annoksesta on kulunut enintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkaa sen jälkeen alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Jos yli 6 tuntia on kulunut:

- unohtuneesta aamuannoksesta, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja olla ottamatta ilta-annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.
- unohtuneesta ilta-annoksesta, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Seuraava aikataulun mukainen aamuannos otetaan normaaliin aikaan.

Aamu- ja ilta-annoksia ei pidä ottaa samaan aikaan.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsoli, erytromysiini, verapamiili) tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa annos tulee pienentää taulukon 1 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 1: Annosaikataulu samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa				
Kohtalaiset CYP3A:n estäjät				
	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4*
Aamu-annos	Kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia	Yksi ivakaftori-tabletti	Kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia	Yksi ivakaftori-tabletti
Ilta-annos[^]	Ei annosta			
* Kahden ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritabletin ja yhden ivakaftoritabletin ottamista vuoropäivinä jatketaan.				
[^] Ivakaftoritabletti-ilta-annosta ei pidä ottaa.				
Voimakkaat CYP3A:n estäjät				
	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3	Päivä 4[#]
Aamuannos	Kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia	Ei annosta	Ei annosta	Kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia
Ilta-annos[^]	Ei annosta			
[#] Kahden ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritabletin ottamista kaksi kertaa viikossa, noin 3–4 päivän välein, jatketaan.				
[^] Ivakaftoritabletti-ilta-annosta ei pidä ottaa.				

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista iäkkäille potilaille ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Hoitoa ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Kaftrio-valmisteen käyttöä saa harkita vain, jos sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2).

Tutkimuksia vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tehty, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa Kaftrio-valmisteella.

Annoksen muuttamista lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille (ks. taulukko 2) ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 2: Käyttösuositukset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille			
	Lievä (Child-Pugh-luokka A)	Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)*	Vaikea (Child-Pugh-luokka C)
Aamu	Ei annosmuutosta (kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia)	Käyttöä ei suositella* Käytön tapauksessa: kaksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritablettia ja yksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoritabletti vuoropäivin	Ei pidä käyttää
Ilta	Ei annosmuutosta (yksi ivakaftoritabletti)	Ei ivakaftoritablettia	Ei pidä käyttää
* Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Kafrio-valmisteeseen käyttöä saa harkita vain, jos käytölle on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat.			

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella lievää ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Kafrio-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai murtaa ennen nielemistä, sillä muita antotapoja koskevia kliinisiä tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla. Tabletin pureskelemista tai murskaamista ei suositella.

Kafrio-tabletit tulee ottaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa, juustoa, pähkinää, täysmaitoa tai lihaa (ks. kohta 5.2).

Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä Kafrio-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutus maksan toimintakokeisiin

Transaminaasiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, ja sitä on havaittu joillakin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla. Transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) mittaamista suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää seurantaa. Jos ALAT tai ASAT on >5 x viitealueen yläraja tai ALAT tai ASAT on >3 x viitealueen yläraja sekä bilirubiini >2 x viitealueen yläraja, anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Kun transaminaasit ovat palautuneet normaalille tasolle, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Hoitoa ei suositella keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä saa harkita vain, jos

sille on selvä lääketieteellinen tarve ja hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskit. Tällöin Kaftrio-valmistetta on käytettävä varoen pienennetyllä annoksella (ks. taulukko 2). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ei ole kokemuksia, minkä vuoksi varovaisuutta suositellaan tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Elinsiirron jälkeen

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Siksi käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella. Yhteisvaikutukset yleisesti käytettyjen immunosuppressanttien kanssa, ks. kohta 4.5.

Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi naisilla kuin miehillä, etenkin naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottumien esiintymiseen ei voida poissulkea. Jos hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävälle potilaalle ilmaantuu ihottumaa, on harkittava ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä tulee harkita, onko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon jatkaminen ilman hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöä asianmukaista. Jos ihottuma ei palaa, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Läkkäät potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä ei osallistunut yli 59-vuotiaita potilaita. Annossuositukset perustuvat tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä ja ivakaftorin monoterapialla tehdyistä tutkimuksista saatuun farmakokineettiseen profiiliin ja tietoihin.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n indusoijat

Ivakaftorialtistus pienentyy merkittävästi ja eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan pienentyvän samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Siksi samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n estäjät

Altistus eleksakaftorille, tetsakaftorille ja ivakaftorille lisääntyy samanaikaisessa käytössä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5 ja taulukko 1 kohdassa 4.2).

Kaihi

Ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu ivakaftoria sisältäviä hoitoja saaneilla pediatriisilla potilailla. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista ivakaftorihoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoidon aloittamista sekä hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

CYP3A:n indusoijat

Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori ovat CYP3A:n substraatteja (ivakaftori on CYP3A:n herkkä substraatti). Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin teho saattaa heikentyä. Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiinin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, pienensi ivakaftorin AUC-arvoa merkittävästi 89 %. Myös eleksakaftori- ja tetsakaftorialtistuksen odotetaan vähentyvän samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa. Näin ollen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella.

Voimakkaita CYP3A:n indusoijia ovat muun muassa:

- rifampisiin, rifabutiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

CYP3A:n estäjät

Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, suurensi eleksakaftorin AUC-arvoa 2,8-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa 4–4,5-kertaisesti. Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 15,6-kertaisesti ja samanaikainen anto ja ketokonatsolin kanssa 8,5-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin annoksia tulee pienentää samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli
- telitromysiini ja klaritromysiini.

Simulaatiot osoittivat, että samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A:n estäjien flukonatsolin, erytromysiinin ja verapamiilin kanssa saattaa suurentaa eleksakaftorin AUC-arvoa noin 1,9-kertaisesti ja tetsakaftorin AUC-arvoa noin 2,3-kertaisesti. Flukonatsolin samanaikainen anto suurensi ivakaftorin AUC-arvoa 2,9-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftoriannoksia tulee pienentää samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- flukonatsoli
- erytromysiini.

Greippimehu sisältää yhden tai useamman CYP3A:ta kohtalaisesti estävän ainesosan ja saattaa siten lisätä eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistusta samanaikaisessa käytössä. Siksi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori- ja ivakaftorihoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat eleksakaftorin olevan effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatti, mutta ei OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. P-gp:n ja BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan eleksakaftorialtistukseen eleksakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi.

In vitro -tutkimukset osoittivat tetsakaftorin olevan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1:n sekä effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP substraatti. Tetsakaftori ei ole OATP1B3:n substraatti. OATP1B1:n, P-gp:n tai BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan tetsakaftorialtistukseen tetsakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi. P-gp:n estäjät saattavat kuitenkin lisätä altistusta tetsakaftorin M2-TEZ-metaboliitille. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa, kun P-gp:n estäjiä (esim. siklosporiinia) käytetään samanaikaisesti ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai P-gp:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Ivakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta muuttavan altistusta ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä.

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja/tai ivakaftorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP2C9:n substraatit

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. INR-arvon tarkkailu on siksi suositeltavaa, kun ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria ja ivakaftorin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistus saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita tulee käyttää varoen.

Mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

Ivakaftorin tai tetsakaftori-ivakaftorin samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, suurensi digoksiinin AUC-arvoa 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin lievän P-gp:tä estävän vaikutuksen kanssa. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja, jolloin tällaisten lääkevalmisteiden terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen, kun samanaikaisesti käytetään digoksiinia tai muita P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten siklosporiinia, everolimuusia, sirolimuusia ja takrolimuusia.

Eleksakaftori ja M23-ELX-metaboliitti estävät OATP1B1:n ja OATP1B3:n soluunottoa *in vitro*. Tetsakaftori-ivakaftori suurensi OATP1B1:n substraatti pitavastatiinin AUC-arvoa 1,2-kertaisesti. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat näiden kuljettajaproteiinien substraatteja, kuten statiineille, glyburidille, nateglinidille ja repaglinidille. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen samanaikaisessa käytössä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraattien kanssa. Bilirubiini on OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti. Tutkimuksessa 445-102 havaittiin lievää keskimääräisen kokonaisbilirubiinin kohoamista (muutos lähtötilanteesta enintään 4,0 µmol/l). Tämä löydös on yhdenmukainen *in vitro* -olosuhteissa todetun eleksakaftorin ja M23-ELX-metaboliitin bilirubiinin kuljettajaproteiinien OATP1B1:n ja OATP1B3:n eston kanssa.

Eleksakaftori ja ivakaftori ovat BCRP:n estäjiä. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori ja ivakaftori saattaa lisätä altistusta samanaikaisesti käytetyille lääkevalmisteille, jotka ovat BCRP:n substraatteja, kuten rosuvastatiinille. Asianmukaista seurantaa on noudatettava samanaikaisessa käytössä BCRP:n substraattien kanssa.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on tutkittu etinyyliestradioli-levonorgestreelin kanssa, ja sillä ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta tälle suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin ei odoteta vaikuttavan suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) eleksakaftorin, tetsakaftorin tai ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö eleksakaftori, tetsakaftori, ivakaftori tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tetsakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Eleksakaftori ja ivakaftori vaikuttivat rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta on raportoitu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla ja ivakaftorimonoterapiaa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes mahdolliset huimausoireet lakkaavat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla potilailla, jotka saivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää, olivat päänsärky (17,3 %), ripuli (12,9 %) ja ylähengitystieinfektio (11,9 %).

Ihottumaa raportoitiin vakavana haittavaikutuksena kolmella ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneella potilaalla (1,5 %) ja yhdellä lumelääkettä saaneella potilaalla (0,5 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 3 on esitetty ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja ivakaftorimonoterapian käytössä havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokkien mukaan. Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio*, nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Nuha*, influenssa*	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia*	yleinen
Hermosto	Päänsärky*, huimaus*	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu, epämiellyttävät tuntemukset korvassa, tinnitus, tärykalvon hyperemia, tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus*	hyvin yleinen
	Vetinen nuha*, nenän sivuonteloiden tukkoisuus, nielun punoitus, poikkeava hengitys*	yleinen
	Hengityksen vinkuminen*	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*, vatsakipu*	hyvin yleinen
	Pahoinvointi, ylävatsakipu*, ilmavaivat*	yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen nousu	hyvin yleinen
	ALAT-arvon nousu*, ASAT-arvon nousu*	yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma*	hyvin yleinen
	Akne*, kutina*	yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyyhmy	yleinen
	Rintatulehdus, gynekomastia, nännimuutokset, nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Veren kreatiinikinaasiarvon nousu*	yleinen
	Verenpaineen nousu*	melko harvinainen
*Haittavaikutukset havaittu ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kliinisissä tutkimuksissa.		

Turvallisuutta koskevat tiedot seuraavista tutkimuksista olivat yhdenmukaisia tutkimuksesta 445-102 saatujen turvallisuustietojen kanssa.

- 4 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui 107 potilasta (tutkimus 445-103).
- 96 viikon pituinen avoin turvallisuutta ja tehoa arvioiva jatkotutkimus tutkimusten 445-102 ja 445-103 potilaille (tutkimus 445-105), jonka välianalyysi käsitti 510 potilasta, joista 271 oli saanut yhteensä ≥ 48 viikkoa hoitoa ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Transaminaasiarvojen nousu

Tutkimuksessa 445-102 >8 , >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 1,5 %, 2,5 % ja 7,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,0 %, 1,5 % ja 5,5 %. Haittavaikutuksena ilmoitetun transaminaasiarvojen nousun ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,0 %. Kukaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Ihottumatapahtumat

Tutkimuksessa 445-102 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,9 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 6,5 %.

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuudet sukupuolen mukaan olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,8 % miehillä ja 16,3 % naisilla ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,8 % miehillä ja 8,3 % naisilla. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista naispotilaista ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli 20,5 % naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, ja 13,6 % naisilla, jotka eivät ottaneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. kohta 4.4).

Kreatiiniakinaasiarvon nousu

Tutkimuksessa 445-102 >5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien kreatiiniakinaasiarvojen ilmaantuvuus oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 10,4 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 5,0 %. Havaitut kreatiiniakinaasiarvon nousut olivat enimmäkseen ohimeneviä ja oireettomia ja monia niistä oli edeltänyt liikunta. Kukaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kreatiiniakinaasiarvon nousun vuoksi.

Verenpaineen nousu

Tutkimuksessa 445-102 suurimmat keskimääräisen diastolisen ja systolisen verenpaineen nousut lähtötilanteesta olivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (lähtötilanne: 113 mmHg systolinen ja 69 mmHg diastolinen) ja lumelääkettä saaneilla potilailla 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (lähtötilanne: 114 mmHg systolinen ja 70 mmHg diastolinen).

Niiden potilaiden osuus, joiden systolinen verenpaine oli >140 mmHg tai diastolinen verenpaine >90 mmHg vähintään kahdella mittauskerralla, oli ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla 5,0 % ja 3,0 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 3,5 % ja 3,5 %.

Pediatriset potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuustietojen arviointi käsitti 72 iältään 12–<18-vuotiasta potilasta. Turvallisuusprofiili nuorilla on yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Muut erityisryhmät

Lukuun ottamatta ihottumaa koskevia sukupuolieroja ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa potilasalaryhmissä, iän, lähtötilanteen uloshengityksen sekuntitilavuuden prosentteina ennustetusta (ppFEV₁) ja maantieteellisen alueen mukaan analysoituna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan yleisillä tukitoimilla, mm. tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX32

Vaikutusmekanismi

Eleksakaftori ja tetsakaftori ovat CFTR-proteiinin korjaajia, jotka sitoutuvat eri kohtiin CFTR-proteiinia ja joilla on additiivinen F508del-CFTR:n prosessointia ja kuljetusta soluissa edistävä vaikutus, mikä lisää solun pinnalle kulkeutuvan CFTR-proteiinin määrää enemmän kuin kumpikaan molekyyli yksinään. Ivakaftori lisää kloridikuljetusta parantamalla CFTR-kanavan avoimuuden todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla.

Yhdessä eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori lisäävät F508del-CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, mikä lisää CFTR-proteiinin toimintaa CFTR-välitteisenä kloridikuljetuksena mitattuna. MF-CFTR-variantin osalta on epäselvää, lisääkö eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä myös mutatoituneen MF-CFTR-variantin määrää solun pinnalla ja sen välittämää kloridikuljetusta parantamalla avoimen kanavan todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa), ja missä määrin tätä mahdollisesti tapahtuu.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset hien kloridiin

Tutkimuksessa 445-102 (potilailla, joiden toisessa alleelissa oli *F508del*-mutaatio ja toisessa alleelissa mutaatio, joka ennustaa joko CFTR-proteiinin tuotannon puuttumista tai CFTR-proteiinia, joka ei reagoi ivakaftoriin ja tetsakaftori-ivakaftoriin *in vitro*) hien kloridipitoisuuden havaittiin pienentyneen lähtötilanteesta viikolla 4 ja pysyvän tällä tasolla 24-viikon pituisen hoitojakson loppuun asti. Hoitoero ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja lumelääkkeen välillä hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -41,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -44,4, -39,3; $P < 0,0001$).

Tutkimuksessa 445-103 (potilailla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio) hoitoero ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja tetsakaftori-ivakaftorin välillä hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikolla 4 oli -45,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -50,1, -40,1; $P < 0,0001$).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Vaikutus QT-aikaan

Enintään 2-kertainen eleksakaftorin suositeltu enimmäisannos ja enintään 3-kertaiset tetsakaftorin ja ivakaftorin suositellut enimmäisannokset eivät pidentäneet terveiden tutkittavien QT/QTc-aikaa kliinisesti merkityksellisesti.

Syke

Tutkimuksessa 445-102 sykkeen havaittiin laskevan keskimäärin 3,7–5,8 lyönnillä minuutissa lähtötilanteeseen (76 lyöntiä minuutissa) nähden ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria saaneilla potilailla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän teho kystistä fibroosia sairastavilla potilailla osoitettiin kahdessa faasin 3 tutkimuksessa. Tutkimus 445-102 tehtiin potilaille, joilla oli yksi F508del-mutaatio ja toinen minimal function (MF) -mutaatio. MF-mutaatio määritellään mutaatioksi, jonka tuloksena joko CFTR-proteiinin tuotantoa ei ole lainkaan (esim. luokka I) tai tuoksena on CFTR-proteiini, joka ei toimi kloridin kuljettajana ja johon ei todennäköisesti saada vastetta muilla CFTR:n modulaattoreilla (tetsakaftori, ivakaftori tai tetsakaftori-ivakaftori). Tutkimus

445-103 tehtiin potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole kliinisesti arvioitu kaikilla kystisen fibroosin genotyypeillä; tällä hetkellä kliinisiä tietoja on saatavilla vain F/F- ja F/MF-genotyypeistä.

Tutkimus 445-102 oli 24 viikon pituinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus potilaille, joiden toisessa alleelissa oli *F508del*-mutaatio ja toisessa MF-mutaatio. Tähän tutkimukseen soveltuvilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla edellytettiin olevan luokan I mutaatioita, joiden ei ennustettu tuottavan CFTR-proteiinia (mukaan lukien nonsense-mutaatiot, kanoniset silmukointimutaatiot ja insertio/deleetio -vaiheistusmutaatiot, sekä pienet (≤ 3 nukleotidia) että ei-pienet (> 3 nukleotidia), sekä missense-mutaatiot, minkä tuloksena on CFTR-proteiini, joka ei kuljeta kloridia eikä siihen saada vastetta ivakaftorilla eikä tetsakaftori-ivakaftorilla *in vitro*. Yleisimmät tutkimuksessa arvioidut minimal function -alleelit olivat *G542X*, *W1282X*, *R553X* ja *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* ja *1898+1G→A*; *3659delC* ja *394delTT*; *CFTRdele2,3* sekä *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* ja *R560T*. Kaikkia genotyyppejä ei arvioitu tutkimuksessa.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 403 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 26,2 vuotta), jotka satunnaistettiin saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai lumelääkettä. Seulonnassa potilaiden uloshengityksen sekuntitilavuus oli 40–90 % ennustetusta (ppFEV₁-arvo 40–90 %). Lähtötilanteen ppFEV₁-keskiarvo oli 61,4 % (vaihteluväli 32,3–97,1 %).

Tutkimus 445-103 oli 4 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 107 vähintään 12-vuotiasta potilasta (keski-ikä 28,4 vuotta), jotka saivat tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen avoimen esivaiheen ajan, ja jotka satunnaistettiin sen jälkeen saamaan joko ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tai tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää 4 viikon pituisen kaksoissokkoutetun hoitajakson ajan. Seulonnassa potilaiden ppFEV₁-arvo oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV₁-keskiarvo, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsittävän esivaiheen jälkeen, oli 60,9 % (vaihteluväli 35,0–89,0 %).

Tutkimusten 445-102 ja 445-103 potilaat jatkoivat kystisen fibroosin hoitojaan (esim. bronkodilaattorit, inhaloitavat antibiootit, dornaasi alfa ja hypertoninen keittosuolaliuos), mutta lopettivat mahdolliset aiemmin saadut CFTR:ää moduloivat hoidot. Potilailla oli vahvistettu kystisen fibroosin diagnoosi.

Potilaita, joilla oli seulonnassa keuhkoinfektio, jonka aiheuttajina oli keuhkojen toiminnan nopeampaan heikkenemiseen yhdistettyjä organismeja, kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus*, tai poikkeava maksan toimintakokeen tulos (ALAT, ASAT, AFOS tai GGT ≥ 3 x viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini ≥ 2 x viitealueen yläraja), ei otettu mukaan tutkimuksiin. Tutkimusten 445-102 ja 445-103 potilailla oli mahdollisuus siirtyä 96 viikon pituiseen avoimeen jatkotutkimukseen.

Tutkimus 445-102

Tutkimuksessa 445-102 ensisijainen päätetapahtuma oli ppFEV₁-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään 14,3 prosenttiyksikön parannukseen ppFEV₁-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna (95 %:n luottamusväli: 12,7, 15,8; $P < 0,0001$) (taulukko 4).

Keskimääräinen ppFEV₁-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15 ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, lähtötilanteen ppFEV₁-arvosta, sukupuolesta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista yhteensä 18:lla lähtötilanteen ppFEV₁-arvo oli < 40 prosenttia. Turvallisuus ja teho tässä alaryhmässä oli yhdenmukainen kokonaispopulaation kanssa. Keskimääräinen hoitoero ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja lumelääkkeen välillä ppFEV₁-arvon absoluuttisessa muutoksessa viikon 24 loppuun oli tässä alaryhmässä 18,4 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 11,5, 25,3).

Taulukossa 4 on yhteenvedo ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätapahtumista.

Taulukko 4: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-102)			
Analyysi	Muuttuja	Lumelääke N = 203	Ivakaftori- tetsakaftori- eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 200
Ensisijainen			
Lähtötilanteen ppFEV ₁ (prosenttia)	Keskiarvo (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absoluuttinen ppFEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,4 (0,5)	14,3 (12,7, 15,8) <i>P</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Tärkeimmät toissijaiset			
Absoluuttinen ppFEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,2 (0,6)	13,7 (12,0, 15,3) <i>P</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun [‡]	Tapahtumia (arvioitu esiintyvyys/vuosi ^{††}) Esiintyvyyssuhde (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo	113 (0,98) EO EO	41 (0,37) 0,37 (0,25, 0,55) <i>P</i> < 0,0001
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (mmol/l)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4, -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (mmol/L)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0, -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -2,7 (1,0)	20,2 (17,5, 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,9 (1,1)	20,1 (16,9, 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m ²)	Keskiarvo (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absoluuttinen painoindeksin muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (kg/m ²)	Hoitoero (95 %:n CI) <i>P</i> -arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,09 (0,07)	1,04 (0,85, 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskipoikkeama; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. ‡ Keuhko-oireiden pahentuminen määriteltiin antibioottihoidon (laskimonsisäisen, inhaloitavan tai oraalisen) muutoksena, kun potilaalla oli vähintään neljä 12:sta etukäteen määritetystä sinopulmonaarista merkistä/oireesta. †† Tapahtumien arvioitu esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden.			

Tutkimus 445-103

Tutkimuksessa 445-103 ensisijainen päätetapahtuma oli keskimääräinen absoluuttinen ppFEV₁-arvon muutos lähtötilanteesta kaksoissokkoutetun hoitojakson viikolla 4. Hoito ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV₁-arvoa tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmään verrattuna tilastollisesti merkitsevästi 10,0 prosenttiyksiköllä (95 %:n luottamusväli: 7,4, 12,6; $P < 0,0001$) (taulukko 5). Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV₁-arvosta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta.

Taulukossa 5 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista koko tutkimuspopulaatiossa.

Post hoc -analyysissä ppFEV₁-arvon parannuksen havaittiin olevan oli 7,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 4,8, 10,8) potilailla, jotka olivat äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 66), ja 13,2 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 8,5, 17,9) potilailla, jotka eivät olleet äskettäin saaneet CFTR:ää moduloivaa hoitoa (N = 41).

Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 445-103)			
Analyysi*	Muuttuja	Tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 52	Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä N = 55
Ensisijainen			
Lähtötilanteen ppFEV ₁ (prosenttia)	Keskiarvo (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Keskimääräinen absoluuttinen ppFEV ₁ -arvon muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (prosenttiyksikköä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 0,4 (0,9)	10,0 (7,4, 12,6) P < 0,0001 10,4 (0,9)
Tärkeimmät toissijaiset			
Lähtötilanteen hien kloridi (mmol/l)	Keskiarvo (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Keskimääräinen absoluuttinen hien kloridin muutos lähtötilanteesta viikolla 4 (mmol/l)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1, -40,1) P < 0,0001 -43,4 (1,7)
Lähtötilanteen CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä (pistettä)	Keskiarvo (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä lähtötilanteesta viikolla 4 (pistettä)	Hoitoero (95 %:n CI) P-arvo Ryhmänsisäinen muutos (SE)	EO EO -1,4 (2,0)	17,4 (11,8, 23,0) P < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; CI: luottamusväli; SD: keskiarvo; SE: keskivirhe; EO: ei oleellinen; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. * Ensisijaisen ja tärkeimpien toissijaisien päätetapahtumien lähtötilanne määriteltiin 4 viikon pituisen, tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmähoitoa käsitävän esivaiheen päättymiseksi.			

Tutkimus 445-105

Käynnissä on parhaillaan 96 viikon pituinen avoin jatkotutkimus, jossa ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisessa hoidossa arvioidaan potilailla, jotka siirtyivät tutkimuksista 445-102 ja 445-103. Tässä avoimessa jatkotutkimuksessa kaikki potilaat saavat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftoria. Tutkimuksista 445-102 ja 445-103 siirtyneitä potilaita (n = 400 ja n = 107) koskeva tehon välianalyysi tehtiin, kun potilaat suorittivat viikon 24 tutkimuskäynnin tutkimuksessa 445-105.

F508del-mutaation suhteen homotsygoottisilla potilailla, jotka saivat ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 445-103 ja jatkoivat samaa hoitoa tutkimuksessa 445-105, parannukset ppFEV₁-arvossa, CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärässä ja hien kloridissa olivat säilyneet 28 viikon kumulatiivisen hoidon ajan (eli tutkimuksen 445-105 viikon 24 loppuun). Vuotuistettu keuhko-oireiden pahentumisten esiintyvyys 28 viikon kumulatiivisen hoidon aikana (eli tutkimuksen 445-105 viikon 24 loppuun) sekä painoindeksi ja painoindeksin keskihajonta 28 viikon kumulatiivisen hoidon aikana (eli tutkimuksen 445-105 viikon 24 kohdalla) olivat yhdenmukaisia tutkimuksessa 445-102 tutkittuja genotyyppejä omaavien potilaiden vastaavien tulosten kanssa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä aikuisilla tutkittavilla ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Eleksakaftorin ja tetsakaftorin kerran vuorokaudessa annon ja ivakaftorin kaksi kertaa vuorokaudessa annon aloittamisen jälkeen eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin pitoisuudet plasmassa saavuttavat vakaan tilan noin 7 vuorokauden kuluessa (eleksakaftori), 8 vuorokauden kuluessa (tetsakaftori) ja 3–5 vuorokauden kuluessa (ivakaftori). Kun vakaa tila saavutetaan ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin annossa, eleksakaftorin kumulaatiokerroin on noin 3,6, tetsakaftorin noin 2,8 ja ivakaftorin noin 4,7. Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin tärkeimmät vakaan tilan farmakokineettiset parametrit vähintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit enintään 12-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla			
	Vaikuttava aine	C_{max} (mikrog/ml)	AUC_{0-24h} tai AUC_{0-12h} (mikrog-h/ml)*
Ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg ja eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa,	Eleksakaftori	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tetsakaftori	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivakaftori	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC _{0-24h} eleksakaftorille ja tetsakaftorille ja AUC _{0-12h} ivakaftorille SD: keskipoikkeama; C _{max} : suurin havaittu pitoisuus; AUC: pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala.			

Imeytyminen

Suun kautta ravitussa tilassa annetun eleksakaftorin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 80 %. Enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani (vaihteluväli) on eleksakaftorilla noin 6 tuntia (4–12 tuntia), tetsakaftorilla noin 3 tuntia (2–4 tuntia) ja ivakaftorilla noin 4 tuntia (3–6 tuntia). Kun eleksakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, eleksakaftorialtistus (AUC) lisääntyy noin 1,9–2,5-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Kun ivakaftoria annetaan rasvaa sisältävän ruoan kanssa, ivakaftorialtistus lisääntyy noin 2,5–4-kertaisesti verrattuna paastotilassa antoon. Ruoalla ei ole vaikutusta tetsakaftorialtistukseen.

Jakautuminen

Eleksakaftorista >99 % ja tetsakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, kummassakin tapauksessa pääasiassa albumiiniin. Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin ja lisäksi happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja ihmisen gammaglobuliiniin. Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän suun kautta annon jälkeen keskimääräinen (±SD)

näennäinen jakautumistilavuus oli eleksakaftorilla 53,7 litraa (17,7), tetsakaftorilla 82,0 litraa (22,3) ja ivakaftorilla 293 litraa (89,8). Eleksakaftori, tetsakaftori ja ivakaftori eivät jakaudu ensisijaisesti ihmisen punasoluihin.

Biotransformaatio

Eleksakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 200 mg:n ¹⁴C-eleksakaftorin kerta-annoksen jälkeen M23-ELX oli ainoa päämetaboliitti verenkierrossa. M23-ELX-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin eleksakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena.

Tetsakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä, pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 100 mg:n ¹⁴C-tetsakaftorikerta-annoksen jälkeen verenkierrossa havaittiin kolme päämetaboliittia, M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ. M1-TEZ-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin tetsakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M2-TEZ-metaboliitin farmakologinen aktiivisuus on paljon vähäisempää kuin tetsakaftorin tai M1-TEZ-metaboliitin, ja M5-TEZ-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena. Lisäksi tetsakaftorin suoran glukuronidaation kautta muodostuu vähäisempi verenkierrossa ilmenevä metaboliitti, M3-TEZ.

Myös ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-välitteisesti. M1-IVA ja M6-IVA ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisellä. M1-IVA vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-IVA-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

CYP3A4*22-heterosygoottisen genotyypin vaikutus tetsakaftorille, ivakaftorille ja eleksakaftorille altistukseen vastaa heikon CYP3A4:n estäjän samanaikaisen annon vaikutusta, mikä ei ole kliinisesti merkittävä. Tetsakaftorin, ivakaftorin tai eleksakaftorin annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikutuksen odotetaan olevan voimakkaampi CYP3A4*22- homosygoottisen genotyypin potilailla. Tällaisia potilaita koskevia tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla.

Eliminaatio

Useiden ravitussa tilassa annettujen annosten jälkeen keskimääräinen (\pm SD) näennäinen puhdistuma oli eleksakaftorilla 1,18 (0,29) l/h, tetsakaftorilla 0,79 (0,10) l/h ja ivakaftorilla 10,2 (3,13) l/h. Kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika oli eleksakaftorilla noin 24,7 (4,87) tuntia, tetsakaftorilla noin 60,3 (15,7) tuntia ja ivakaftorilla noin 13,1 (2,98) tuntia. Keskimääräinen (SD) efektiivinen puoliintumisaika kiinteäannoksisten ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin yhdistelmätablettien annon jälkeen on 11,9 (3,79) tuntia.

Pelkän ¹⁴C-eleksakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa eleksakaftorista (87,3 %) eliminoitui ulosteeseen, pääasiassa metaboliitteina.

Pelkän ¹⁴C-tetsakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa annoksesta (72 %) erittyi ulosteeseen (muuttumattomana tai M2-TEZ-metaboliittina) ja noin 14 % erittyi virtsaan (pääasiassa M2-TEZ-metaboliittina), mikä johti keskimäärin 86-prosenttiseen poistumiseen enintään 26 vuorokauden kuluessa annosta.

Pelkän ¹⁴C-ivakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyi ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen.

Eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkkeenä oli vähäistä.

Maksan vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) sairastavilla tutkittavilla. Useiden eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastaville tutkittaville suurensi eleksakaftorin AUC-arvoa noin 25 %:lla ja C_{\max} -arvoa 12 %:lla, M23-ELX-metaboliitin AUC-arvoa 73 %:lla ja C_{\max} -arvoa 70 %:lla tetsakaftorin AUC-arvoa 20 %:lla mutta ei tetsakaftorin C_{\max} -arvoa, M1-TEZ-metaboliitin AUC-arvoa 22 %:lla ja C_{\max} -arvoa 20 %:lla sekä ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti ja C_{\max} -arvoa 10 %:lla terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna. Keskivaikean maksan vajaatoiminnan vaikutus kokonaisaltistukseen (eleksakaftorin ja sen M23-ELX-metaboliitin yhteenlaskettujen arvojen perusteella) ilmeni 36 % suurempana AUC-arvona ja 24 % suurempana C_{\max} -arvona terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

Tetsakaftori ja ivakaftori

Useiden tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville suurensi tetsakaftorin AUC-arvoa 36 %:lla ja C_{\max} -arvoa 10 %:lla ja ivakaftorin AUC-arvoa 1,5-kertaisesti mutta ei ivakaftorin C_{\max} -arvoa terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

Ivakaftori

Pelkällä ivakaftorilla tehdyssä tutkimuksessa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkittavien ivakaftorin C_{\max} -arvo ei suurentunut mutta AUC-arvo 2,0-kertaistui terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta

Eleksakaftoria yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftorin ja ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR <30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus.

Eleksakaftoria, tetsakaftoria ja ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyminen virtsaan oli minimaalista (vain 0,23 %, 13,7 % [0,79 % muuttumattomana lääkkeenä] ja 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella eleksakaftorialtistus oli samankaltainen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (N = 75, eGFR 60–<90 ml/min) kuin tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (N = 341, eGFR ≥90 ml/min).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 817 tetsakaftoria yksinään tai yhdistelmänä ivakaftorin kanssa faasin 2 tai faasin 3 tutkimuksissa saanutta potilasta, osoitti, että lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 172, eGFR 60–<90 ml/min) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (N = 8, eGFR 30–<60 ml/min) eivät vaikuttaneet merkittävästi tetsakaftorin puhdistumaan.

Sukupuoli

Eleksakaftorin (244 miestä ja 174 naista), tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltaista miehillä ja naisilla.

Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta eleksakaftorialtistukseen valkoihoisilla (N = 373) ja ei-valkoihoisilla (N = 45). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 30 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä, 1 monirotuisen henkilön ja 14 muunrotuista henkilöä (aasialaisia tutkittavia ei sisällynyt analyysiin).

Hyvin niukat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että tetsakaftorialtistus valkoihoisilla (n = 652) ja ei-valkoihoisilla (n = 8) on samaa luokkaa. Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät

5 tummaihoista tai afroamerikkalaista henkilöä ja 3 syntyperäistä havaijilaista tai muuta tyynenmerensaarelaista.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) ja ei-valkoihoisilla (n = 29). Ei-valkoihoiset tutkittavat käsittivät 27 afroamerikkalaista henkilöä ja 2 aasialaista henkilöä.

Läkkäät potilaat

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää koskeviin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut yli 59-vuotiaita potilaita. Tämän ikäisten potilaiden vastetta ei siten voitu verrata nuorempien aikuisten vasteeseen.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvat faasin 3 tutkimuksissa havaitut eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset on esitetty ikäryhmän mukaan taulukossa 7. Eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistukset 12–<18-vuotiailla potilailla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla potilailla.

Taulukko 7. Keskimääräinen (SD) eleksakaftori-, tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan				
Ikäryhmä	Annos	Eleksakaftori AUC_{0-24h,SS} (mikrog·h/ml)	Tetsakaftori AUC_{0-24h,SS} (mikrog·h/ml)	Ivakaftori AUC_{0-12h,SS} (mikrog·h/ml)
Nuoret potilaat (12-<18 vuotta) (N = 72)	ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein, tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, eleksakaftori 200 mg kerran vrk:ssa	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Aikuiset potilaat (≥18 vuotta) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: keskipoikkeama; AUC_{ss}: pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala vakaassa tilassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eleksakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta, koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Eleksakaftorin mahdollista karsinogeenisuutta arvioidaan parhaillaan.

Hedelmällisyys ja tiineys

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten hättävähaittoja kuvaava NOAEL-arvo oli urosrotilla 55 mg/kg/vrk (2 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 25 mg/kg/vrk (4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella). Rotalla, suurimman siedettävän annoksen (MTD) ylittävillä annoksilla, siementiehyiden rappeutuminen ja atrofia korreloi lisäkiivesten oligospermian/aspermian ja solujätteen kanssa. Eleksakaftoria 14 mg/kg/vrk (14 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) saaneiden uroskoirien kiveksissä havaittiin minimaalista tai lievää bilateraalista siementiehyiden rappeutumista/atrofiaa, joka ei hävinnyt lääkkeettömän jakson aikana, mutta ei myöskään aiheuttanut jälkiseurauksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Eleksakaftori ei ollut teratogeeninen rotilla 40 mg/kg/vrk:n annoksilla eikä kaniineilla 125 mg/kg/vrk:n annoksilla (rotilla noin 9 kertaa ja kaniineilla noin 4 kertaa MRHD eleksakaftorin ja sen metaboliitin yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella [rotta] eleksakaftorin AUC-arvon perusteella [kaniini]). Kehitystä koskevat löydökset rajoittuivat sikiöiden alentuneeseen keskipainoon ≥25 mg/kg/vrk:n annoksilla.

Eleksakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

Tetsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tetsakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

Ivakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Hedelmällisyys ja tiineys

Hedelmällisyyttä koskevien löydösten NOAEL-arvo oli urosrotilla 100 mg/kg/vrk (5 kertaa suurin ihmiselle suositeltu annos [MRHD] ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella) ja naarasrotilla 100 mg/kg/vrk (3 kertaa MRHD ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettujen AUC-arvojen perusteella).

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa ivakaftori laski eloonjäänti- ja imetyksindeksejä sekä pienensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille aikuisilla ihmisillä MRHD-annoksella. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Nuoret eläimet

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,21 kertaa ihmisen altistus MRHD-annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella. Kaihilöydöksiä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftoria saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotanpoikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä ivakaftoria saaneilla 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Ivakaftori-tetsakaftori-eleksakaftori

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin eleksakaftorin, tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän mahdollista additiivista ja/tai synergististä toksisuutta, ei havaittu odottamattomia toksisia vaikutuksia tai yhteisvaikutuksia. Urosten lisääntymiskykyyn kohdistuvaa mahdollista synergististä toksisuutta ei ole arvioitu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosi (E464)
Hypromelloosiasetaattisinaatti
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PCTFE:stä (polyklorotrifluoroetyleenistä) / PVC:stä (polyvinyylikloridista) valmistettu läpipainopakkaus, jossa on paperilla päällystetty alumiinifoliokansi.

Pakkauskoko: 56 tablettia (4 läpipainolevyä, joissa kussakin 14 tablettia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1468/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. elokuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor, 100 mg elexacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Avaa

Sulje alla olevan kielekkeen avulla

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1468/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kaftrio

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOLEVY****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor, 100 mg elexacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Voit aloittaa Kaftrion ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Ma Ti Ke To Pe La Su

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1468/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletti, kalvopäällysteinen ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kaftrio-valmistetta
3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kaftrio on ja mihin sitä käytetään

Kaftrio sisältää kolmea vaikuttavaa ainetta: ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria. Tämä lääke auttaa keuhkojen soluja toimimaan paremmin joillakin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kystinen fibroosi on sairaus, jossa keuhkot ja ruoansulatusjärjestelmä saattavat tukkeutua paksusta, tahmeasta limasta.

Kaftrio yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna on tarkoitettu **vähintään 12-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on tiettyjä geenimutaatioita**. Näitä voivat olla joko kaksi F508del-mutaatiota tai F508del-mutaatio ja toinen mutaatio nimeltään minimal function -mutaatio. Minimal function -mutaatio määritellään mutaatioksi, jonka tuloksena CFTR-proteiinin tuotantoa ei ole lainkaan tai CFTR-proteiini ei toimi, ja johon todennäköisesti ei saada vastetta muilla CFTR:ää moduloivilla hoidoilla (ivakaftori ja tetsakaftori/ivakaftori). Kaftrio on tarkoitettu pitkäaikaiseksi hoidoksi.

Kaftrio vaikuttaa CFTR-nimiseen proteiiniin (*engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Tämä proteiini on vaurioitunut joillakin kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, jos heillä on mutaatio *CFTR*-geenissä.

Kaftrio-valmistetta otetaan tavallisesti toisen lääkkeen, ivakaftorin kanssa. Ivakaftori edistää CFTR-proteiinin toimintaa, ja tetsakaftori ja eleksakaftori puolestaan lisäävät CFTR-proteiinin määrää solujen pinnalla.

Kaftrio (yhdessä ivakaftorin kanssa otettuna) tekee hengittämisestäsi helpompaa parantamalla keuhkojesi toimintaa. Saatat myös huomata sairastuvasi aiempaa harvemmin tai että painosi nousee helpommin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kaftrio-valmistetta

Älä ota Kaftrio-valmistetta:

- **jos olet allerginen** ivakaftorille, tetsakaftorille, eleksakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Kerro lääkärille äläkä ota tabletteja, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksavaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi.
- Lääkäri **tarkistaa maksasi toiminnan verikokeilla** ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana, etenkin jos verikokeiden maksasentsyymiarvosi ovat aiemmin olleet koholla. Veren maksasentsyymiarvot saattavat nousta Kaftrio-valmistetta saavilla potilailla.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy maksavaivoihin liittyviä oireita. Ne on lueteltu kohdassa 4.

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on munuaisvaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä.
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen Kaftrio-hoidon aloittamista, jos olet saanut **elinsiirteen**.
- **Keskustele lääkärin kanssa**, jos olet nainen ja käytät hormonaalista ehkäisyä, esimerkiksi ehkäisytabletteja. Ihottuman esiintyminen saattaa silloin olla todennäköisempää ottaessasi Kaftrio-valmistetta.
- **Lääkäri saattaa tehdä sinulle silmätutkimuksia** ennen Kaftrio-hoitoa ja sen aikana. Silmän mykiön samentumista (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on esiintynyt joillakin tätä hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Alle 12-vuotiaat lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 12-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, onko Kaftrio turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Kaftrio

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kaftrio toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin alla mainituista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava jonkin lääkkeesi annostusta.

- **Sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, rifabutiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (käytetään epileptisten kohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsipiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet**. Näitä ovat esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressantit** (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (käytetään tiettyjen sydänsairauksien hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini.
- **Antikoagulantit** (käytetään verihyytymien ehkäisyyn). Näitä ovat esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi, glipitsidi, glyburidi, nateglinidi ja repaglinidi.
- **Veren kolesterolipitoisuutta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi pitavastatiini ja rosuvastatiini.
- **Verenpainetta alentavat lääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi verapamiili.

Kaftrio ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Kaftrio-valmisteen haittavaikutuksia lisäämällä Kaftrio-valmisteen määrää elimistössä.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä neuvoa** ennen tämän lääkkeen käyttöä.
 - **Raskaus:** Tätä lääkettä ei ehkä ole suositeltavaa käyttää raskauden aikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä itsellesi ja lapsellesi on parhaaksi.
 - **Imetys:** Ei tiedetä, kulkeutuuko ivakaftori, tetsakaftori tai eleksakaftori rintamaitoon. Lääkäri ottaa huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt vauvallesi ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle ja auttaa sinua päättämään, lopetatko imettämisen vai hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kaftrio voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita, paitsi jos sinulla ei esiinny tällaisia oireita.

Kaftrio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kaftrio-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos vähintään 12-vuotiaille potilaille

Kaftrio-valmistetta otetaan yleensä yhdessä ivakaftorin kanssa.

- **Aamuisin ota kaksi Kaftrio-tablettia.** Tableteissa on merkintä ”T100”.
- **Iltaisin ota yksi ivakaftori 150 mg -tabletti.**

Ota aamu- ja iltatabletit noin 12 tuntia toisistaan.

Tabletit on tarkoitettu suun kautta otettaviksi.

Ota sekä Kaftrio- että ivakaftoritabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvaa sisältäviä ruokia ovat esimerkiksi:

- juusto, täysmaito, täysmaidosta valmistetut maitotuotteet, jogurtti, suklaa
- lihat, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvaa sisältävät ravintopatukat tai ravintojuomat.

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia, kun otat Kaftrio-valmistetta. Ks. lisätietoja kohdasta 2, *Kaftrio ruuan ja juoman kanssa.*

Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja ennen nielemistä.

Jatka kaikkien muiden lääkkeidesi käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan.

Jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita **maksavaivoja**, lääkäri saattaa pienentää tablettiesi annostusta tai lopetettava Kaftrio-hoito. Ks. myös kohta 2, *Varoitukset ja varotoimet.*

Jos otat enemmän Kaftrio-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

Jos unohtat ottaa Kaftrio-valmistetta

Jos unohtat ottaa annoksen, laske kuinka kauan on kulunut siitä, kun annos jäi väliin.

- Jos aamu- tai ilta-annoksen väliin jäämisestä on kulunut **alle 6 tuntia**, ota unohtunut tabletti tai unohtuneet tabletit mahdollisimman pian. Jatka sen jälkeen ottamista tavallisen aikataulusi mukaisesti.
- Jos annoksen väliin jäämisestä on kulunut **yli 6 tuntia**:
 - **jos unohtat aamuannoksen** eli Kaftrio-valmisteen, ota se heti kun muistat. Älä ota ilta-annosta eli ivakaftoria. Ota seuraava aamuannos tavalliseen aikaan.
 - **jos unohtat ilta-annoksen** eli ivakaftorin, älä ota unohtunutta annosta. Odota seuraavaan päivään ja ota aamuannos eli Kaftrio-tabletit tavalliseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneita tabletteja.

Jos lopetat Kaftrio-valmisteen otton

Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Kaftrio-valmisteen ottamista. On tärkeää, että otat tätä lääkettä säännöllisesti. Älä tee muutoksia hoitoon, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Mahdolliset maksavaivojen merkit

Veren maksaentsyymiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä. Seuraavat saattavat olla merkkejä maksavaivoista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahalun puute
- pahoinvointi tai oksentelu
- virtsan tumma väri.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin näistä oireista.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ihottuma (yleisempi naisilla kuin miehillä).

Kerro heti lääkärille, jos havaitset ihottumaa.

Muut Kaftrio-hoidossa havaitut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- ylähengitystieinfektio (flunssa)
- suunielun kipu (kurkkukipu)
- nenän tukkoisuus
- maha- tai vatsakipu
- ripuli
- suurentuneet maksaentsyymipitoisuudet (merkkejä maksan rasituksesta)
- bakteerit ysköksissä (merkki bakteeri-infektioista).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- influenssa
- poikkeava hengitys (hengenahdistus tai hengitysvaikeudet)
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- nenän vuotaminen

- nenän sivuonteloiden vaivat (nenän sivuonteloiden tukkoisuus)
- kurkkukipu tai nielun punoitus
- korvavaivat: kipu tai epämiellyttävät tuntemukset korvassa, korvien soiminen, tärykalvon tulehdus
- pyörimisen tuntemus (sisäkorvan häiriö)
- ilmavaivat
- finnit (akne)
- ihon kutina
- rintakyyhmy
- pahoinvointi
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta).

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- rinta- ja nännivaivat: tulehdus, kipu
- rinnan suurentuminen miehillä
- verenpaineen nousu
- hengityksen vinkuminen
- korvien tukkoisuus.

Muut haittavaikutukset nuorilla

Haittavaikutukset nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kaftrio-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kaftrio sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat ivakaftori, tetsakaftori ja eleksakaftori. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria, 50 mg tetsakaftoria ja 100 mg eleksakaftoria.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: hypromelloosi (E464), hypromelloosiasetaattisinaatti, natriumlauryylisulfaatti (E487), kroskarmelloosinatrium (E468), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), ja magnesiumstearaatti (E470b).
 - Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

Kohdan 2 lopussa on tärkeää tietoa Kaftrio-valmisteen sisältämistä aineista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oranssin värisiä, kapselinmuotoisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”T100” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Kaftrio-valmistetta on saatavissa 56 tabletin pakkauksina (4 läpipainolevyä, joissa on kussakin 14 tablettia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

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

Italia

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.