

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

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunaiset, soikeat tabletit (mitat $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”1V125”.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleanpunaiset, soikeat tabletit (mitat $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”2V125”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orkambi-tabletit on tarkoitettu kystisen fibroosin (CF) hoitoon vähintään 6-vuotiaille potilaille, jotka ovat homotsygoottisia *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -geenin *F508del*-mutaation suhteen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Orkambi-valmistetta saavat määrätä vain kystisen fibroosin hoitoon perehtyneet lääkärit. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, *F508del*-mutaation olemassaolo *CFTR*-geenin molemmissa alleeleissa on vahvistettava käyttämällä täsmällistä, validoitua genotyyppitysmenetelmää.

Annostus

Taulukko 1: Annossuosituksat vähintään 6-vuotiaille potilaille

Ikä	Annos	Vuorokausiannos
6–11 vuotta	2 lumakaftori 100 mg / ivakaftori 125 mg -tablettia 12 tunnin välein	lumakaftori 400 mg / ivakaftori 500 mg
Vähintään 12 vuotta	2 lumakaftori 200 mg / ivakaftori 125 mg -tablettia 12 tunnin välein	lumakaftori 800 mg / ivakaftori 500 mg

Potilaat voivat aloittaa hoidon minä tahansa viikonpäivänä.

Tämä lääkevalmiste tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Rasvaa sisältävä ateria tai välipala tulee nauttia juuri ennen annoksen ottamista tai heti sen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Annoksen unohtuminen

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 6 tuntia, annos tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Jos unohtumisesta on kulunut yli 6 tuntia, potilasta tulee neuvoa odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Unohtunutta annosta ei pidä korvata ottamalla kaksinkertaista annosta.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun hoito CYP3A:n estäjillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat Orkambi-valmistetta. Kun hoito aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat voimakkaita CYP3A:n estäjiä, lumakaftorin induktiovaikutus vakaassa tilassa on kuitenkin huomioitava pienentämällä annos yhteen tablettiin vuorokaudessa (100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria 6–11-vuotiaille potilaille; 200 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria vähintään 12-vuotiaille potilaille) ensimmäisen hoitoviikon ajaksi. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan suositellulla vuorokausiannoksella.

Jos hoito keskeytetään yli viikon ajaksi voimakkaiden CYP3A:n estäjien ottamisen aikana, annos on pienennettävä yhteen tablettiin vuorokaudessa (100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria 6-11-vuotiaille potilaille; 200 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria vähintään 12-vuotiaille potilaille) ensimmäisen viikon ajaksi, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan suositellulla vuorokausiannoksella (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30 ml/min tai vähemmän) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka A). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka B) suositellaan annoksen pienentämistä.

Tämän lääkevalmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child-Pugh-luokka C) hoidossa ei ole kokemusta, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Orkambi-valmistetta on näin ollen käytettävä varoen, pienennetyllä annoksella, hoidon riskien ja hyötyjen punnitsemisen jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annosmuutokset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. taulukko 2.

Taulukko 2: Suositellut annosmuutokset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Maksan vajaatoiminta	Annosmuutos	Vuorokausiannos
Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A)	Annosta ei muuteta	<i>6–11-vuotiaille potilaille</i> 400 mg lumakaftoria + 500 mg ivakaftoria <u><i>Vähintään 12-vuotiaille potilaille</i></u> 800 mg lumakaftoria + 500 mg ivakaftoria
Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B)	<i>6–11-vuotiaille potilaille</i> Kaksi 100 mg/125 mg -tablettia aamulla + yksi 100 mg/125 mg -tabletti illalla (12 tuntia myöhemmin) <u><i>Vähintään 12-vuotiaille potilaille</i></u> Kaksi 200 mg/125 mg -tablettia aamulla + yksi 200 mg/125 mg -tabletti illalla (12 tuntia myöhemmin)	<i>6–11-vuotiaille potilaille</i> 300 mg lumakaftoria + 375 mg ivakaftoria <u><i>Vähintään 12-vuotiaille potilaille</i></u> 600 mg lumakaftoria + 375 mg ivakaftoria
Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)	<i>6–11-vuotiaille potilaille</i> Yksi 100 mg/125 mg -tabletti aamulla + yksi 100 mg/125 mg -tabletti illalla (12 tuntia myöhemmin) tai pienennetty vuorokausiannos <u><i>Vähintään 12-vuotiaille potilaille</i></u> Yksi 200 mg/125 mg -tabletti aamulla + yksi 200 mg/125 mg -tabletti illalla (12 tuntia myöhemmin) tai pienennetty vuorokausiannos	<i>6–11-vuotiaille potilaille</i> 200 mg lumakaftoria + 250 mg ivakaftoria tai pienennetty vuorokausiannos <u><i>Vähintään 12-vuotiaille potilaille</i></u> 400 mg lumakaftoria + 250 mg ivakaftoria tai pienennetty vuorokausiannos

Pediatriset potilaat

Orkambi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita tulee neuvoa nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, halkaista tai liuottaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat, jotka ovat heterotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen

Lumakaftori/ivakaftori ei tehoa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on *F508del*-mutaatio yhdessä alleelissa ja toisessa alleelissa mutaatio, jonka ennustetaan johtavan *CFTR*:n tuotannon puutteeseen tai joka ei reagoi ivakaftoriin *in vitro* (ks. kohta 5.1).

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla on *CFTR*-geenissä (luokan III) gating-mutaatio

Lumakaftoria/ivakaftoria ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on (luokan III) gating-mutaatio *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa, riippumatta siitä, onko toisessa alleelissa *F508del*-mutaatiota vai ei. Koska altistus ivakaftorille vähenee huomattavasti yhteisannossa lumakaftorin kanssa, lumakaftoria/ivakaftoria ei pidä käyttää näille potilaille.

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Hengityselinhaittavaikutukset (esim. epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, hengenahdistus, bronkospasmi ja poikkeava hengitys) olivat tavallisempia lumakaftori/ivakaftori-hoidon alussa. Vakavia hengityselintapahtumia havaittiin useammin potilailla, joiden uloshengityksen sekuntitilavuus oli <40 % ennustetusta (ppFEV₁-arvo <40), ja ne saattavat johtaa hoidon lopettamiseen. Kliininen kokemus potilailla, joiden ppFEV₁-arvo <40, on niukkaa. Näille potilaille suositellaan lisäseurantaa hoidon alussa (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on myös havaittu ohimenevää FEV₁-arvon laskua lumakaftorin/ivakaftorin käytön aloituksen jälkeen. Lumakaftorin/ivakaftorin käytön aloituksesta potilaille, joiden keuhko-oireet ovat pahentuneet, ei ole kokemusta, eikä käytön aloitusta suositella potilaille, joiden keuhko-oireet ovat pahentuneet.

Vaikutus verenpaineeseen

Verenpaineen kohoamista on havaittu joillakin lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla. Kaikkien potilaiden verenpainetta tulee seurata määrääjain hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla saattaa esiintyä maksan toiminnan poikkeavuuksia mukaan lukien pitkälle edennyt maksasairaus. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, on raportoitu maksan toiminnan heikkenemistä. Maksan toiminnan dekompensoitua, mukaan lukien kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on ennestään maksakirroosi ja siihen liittyvä koholla oleva porttilaskimopaine. Lumakaftoria/ivakaftoria on käytettävä varoen potilaille, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, ja vain silloin, kun odotetut hyödyt ovat riskejä suurempia. Jos lumakaftoria/ivakaftoria käytetään tällaisille potilaille, potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoidon alussa ja annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksaan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on raportoitu yleisesti transaminaasiarvojen kohoamista. Joissakin tapauksissa kohoaminen on yhdistetty samanaikaiseen seerumin kokonaisbilirubiiniarvon kohoamiseen. Transaminaasiarvojen kohoamista on todettu useammin pediatriasilla kuin aikuisilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Koska yhteyttä maksavaurioon ei voida poissulkea, on suositeltavaa mitata maksan toimintakokeiden (ALAT, ASAT ja bilirubiini) arvot ennen lumakaftori-/ivakaftorihoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana sekä kerran vuodessa sen jälkeen. Potilaille, joiden ALAT-, ASAT- tai bilirubiiniarvot ovat aiemmin olleet koholla, tulee harkita tiheämpää seurantaa.

Jos ALAT- tai ASAT-arvo kohoaa merkittävästi (joko yli 5 x normaalialueen ylärajaa suuremmaksi bilirubiiniarvosta riippumatta tai yli 3 x normaalialueen ylärajaa suuremmaksi bilirubiiniarvon ollessa yli 2 x normaalialueen ylärajaa suurempi ja/tai kliinisen keltaisuuden yhteydessä), lumakaftorin/ivakaftorin anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes arvot palautuvat normaaleiksi. Potilas on tutkittava huolellisesti mahdollisten syiden selvittämiseksi ja potilasta on seurattava tiiviisti kliinisen etenemisen varalta. Kun kohonneet transaminaasiarvot ovat palautuneet normaaleiksi, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit tulee punnita (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n substraattit

Lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusoija. Samanaikaista antoa herkkien tai terapeuttiselta indeksiltään kapeiden CYP3A:n substraattien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hormonaaliset suun kautta annettavat, pistettävät, ihon läpi annettavat ja implantoitavat ehkäisyvalmisteet eivät ole luotettavia ehkäisymenetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti Orkambi-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Voimakkaat CYP3A:n indusoijat

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusojien (esim. rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa ei siksi suositella (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Lumakaftoria/ivakaftoria tulee käyttää varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kaihit

Lumakaftoria/ivakaftoria ja ivakaftorimonoterapiaa saaneilla pediatriisilla potilailla on raportoitu ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka osassa tapauksista oli läsnä muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), ivakaftoriin liittyvää mahdollista riskiä ei voida poissulkea (ks. kohta 5.3). Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan lumakaftori-/ivakaftorihoito, on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista ja sen aikana.

Potilaat, joille on tehty elinsiirto

Lumakaftoria/ivakaftoria ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Käyttöä elinsiirtopotilaille ei siksi suositella. Yhteisvaikutukset immunosuppressanttien kanssa, ks. kohta 4.5.

Natriumsisältö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Altistuksen ja käyttöaiheen mukaisten annosten perusteella yhteisvaikutusprofiilin katsotaan olevan sama kaikille vahvuuksille ja lääkemuodoille.

Monoterapiana annettuna lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusoija ja ivakaftori heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti annetut muut lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa lumakaftoriin/ivakaftoriin, ja lumakaftori/ivakaftori saattaa niin ikään vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset lumakaftoriin/ivakaftoriin

CYP3A:n estäjät

Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin kanssa ei vaikuttanut altistukseen lumakaftorille mutta lisäsi altistusta ivakaftorille 4,3-kertaisesti. Lumakaftorin CYP3A:ta (vakaassa tilassa) indusoivan vaikutuksen vuoksi nettoaltistuksen ivakaftorille ei samanaikaisessa annossa CYP3A:n estäjän kanssa odoteta ylittävän altistusta, joka saadaan, kun ivakaftoria annetaan ilman lumakaftoria ivakaftorimonoterapialle hyväksyttynä annoksena, 150 mg 12 tunnin välein.

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun hoito CYP3A:n estäjillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria. Kun lumakaftori-/ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat voimakkaita CYP3A:n estäjiä, annosta on kuitenkin säädettävä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa.

CYP3A:n indusioijat

Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n indusioijan rifampisiin kanssa vaikutti minimaalisesti altistukseen lumakaftorille mutta vähensi altistusta ivakaftorille (AUC) 57 %. Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusioijien kanssa ei siksi suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusioijien kanssa.

Lumakaftorin/ivakaftorin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:n substraatit

Lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusioija. Ivakaftori on monoterapiana annettuna heikko CYP3A:n estäjä. Lumakaftori-/ivakaftorihoidon nettovaikutuksen odotetaan olevan voimakas CYP3A:n induktio. Lumakaftorin/ivakaftorin ja CYP3A:n substraattien samanaikainen käyttö saattaa siksi vähentää näille substraateille altistusta (ks. kohta 4.4).

P-gp:n substraatit

In vitro -tutkimusten mukaan lumakaftorilla on kyky sekä estää että indusoida P-gp:tä. Tämän lisäksi ivakaftorimonoterapiaa koskeva kliininen tutkimus osoitti ivakaftorin olevan heikko P-gp:n estäjä. Näin ollen lumakaftorin/ivakaftorin ja P-gp:n substraattien (esim. digoksiinin) samanaikainen käyttö saattaa muuttaa näille substraateille altistusta.

CYP2B6:n ja CYP2C:n substraatit

Yhteisvaikutusta CYP2B6:n ja CYP2C:n substraattien kanssa ei ole tutkittu *in vivo*.

In vitro -tutkimusten mukaan lumakaftori saattaa olla CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusioija. Myös CYP2C8:n ja CYP2C9:n estoa on kuitenkin havaittu *in vitro*. Lisäksi *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ivakaftori voi olla CYP2C9:n estäjä. Näin ollen lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen käyttö saattaa muuttaa (eli joko lisätä tai vähentää) CYP2C8:n ja CYP2C9:n substraateille altistusta, vähentää CYP2C19:n substraateille altistusta ja vähentää huomattavasti CYP2B6:n substraateille altistusta.

Lumakaftorin/ivakaftorin mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -kokeet osoittavat lumakaftorin olevan rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Orkambi-valmisteen samanaikainen anto BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa lumakaftorin pitoisuutta plasmassa. Lumakaftori estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiineja 1 ja 3 (OAT1, OAT3). Lumakaftori ja ivakaftori ovat BCRP:n estäjiä. Orkambi-valmisteen samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OAT1:n/OAT3:n tai BCRP:n substraatteja, saattaa suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Lumakaftori ja ivakaftori eivät estä

OATP1B1:tä, OATP1B3:a eivätkä orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja 1 ja 2 (OCT1, OCT2). Ivakaftori ei ole OAT1:n eikä OAT3:n estäjä.

Varmistetut ja muut mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset

Taulukossa 3 on esitetty lumakaftorin/ivakaftorin varmistetut tai ennustetut vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin tai muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lumakaftoriin/ivakaftoriin. Taulukon 3 tiedot ovat pääasiassa peräisin *in vitro* -tutkimuksista. Taulukon 3 ”Kliininen suositus” -sarakkeen suositukset perustuvat yhteisvaikutustutkimuksiin, kliiniseen merkitykseen tai ennustettaviin yhteisvaikutuksiin eliminaatioreittien vuoksi. Kliinisesti merkittävimmät yhteisvaikutukset on mainittu ensin.

Taulukko 3: Varmistetut ja muut mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset sekä annossuositukset lumakaftorin/ivakaftorin käytölle muiden lääkevalmisteiden kanssa

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Kliinisesti merkittävimmät samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet		
Allergialääkkeet: montelukasti	↔ LUM, IVA ↓ montelukasti LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n/2C9:n induktion vuoksi	Montelukastiannoksen muuttamista ei suositella. Asianmukainen kliininen tarkkailu on suositeltavaa samanaikaisessa annossa lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää montelukastille altistusta, jolloin montelukastin teho saattaa heikentyä.
feksofenadiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ feksofenadiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Feksofenadiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa feksofenadiinille altistusta.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antibiootit: klaritromysiini, telitromysiini	↔ LUM ↑ IVA Klaritromysiinin ja telitromysiinin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella, kun klaritromysiini- tai telitromysiinihoito aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria.
	↓ klaritromysiini, telitromysiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannos tulee pienentää yhteen tablettiin vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon ajaksi, kun lumakaftori- /ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat klaritromysiiniä tai telitromysiiniä. Vaihtoehtoa näille antibiooteille, kuten atsitromysiiniä, tulee harkita. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää klaritromysiinille ja telitromysiinille altistusta, jolloin klaritromysiinin ja telitromysiinin teho saattaa heikentyä.
erytromysiini	↔ LUM ↑ IVA Erytromysiinin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa annossa erytromysiinin kanssa.
	↓ erytromysiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Vaihtoehtoa erytromysiinille, kuten atsitromysiiniä, tulee harkita. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää erytromysiinille altistusta, jolloin erytromysiinin teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antikonvulsantit: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini	↔ LUM ↓ IVA Näiden antikonvulsanttien aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden antikonvulsanttien kanssa ei suositella. Altistus ivakaftorille ja antikonvulsantille saattaa vähentyä huomattavasti, jolloin kummankin vaikuttavan aineen teho saattaa heikentyä.
Sienilääkkeet: itrakonatsoli*, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	↔ LUM ↑ IVA Näiden sienilääkkeiden aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi ↓ itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ posakonatsoli LUM:in aikaansaaman UGT:n induktion vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella, kun hoito näillä sienilääkkeillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria. Lumakaftori-/ivakaftoriannos tulee pienentää yhteen tablettiin vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon ajaksi, kun lumakaftori-/ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat näitä sienilääkkeitä. Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden sienilääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita tulee tarkkailla lääkityksen läpäisevien sieni-infektioiden varalta. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille sienilääkkeille altistusta, jolloin sienilääkkeiden teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
flukonatsoli	<p>↔ LUM ↑ IVA Flukonatsolin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi</p> <p>↓ flukonatsoli LUM:in aikaansaaman induktion vuoksi. Flukonatsoli poistuu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena. Flukonatsolille altistuksen on kuitenkin havaittu lievästi vähenevän voimakkaiden indusojien käytön yhteydessä.</p>	<p>Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa annossa flukonatsolin kanssa.</p> <p>Flukonatsoliannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää flukonatsolille altistusta, jolloin flukonatsolin teho saattaa heikentyä.</p>
Tulehduskipulääkkeet: ibuprofeeni	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofeeni LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n/2C9:n induktion vuoksi</p>	<p>Ibuprofeeniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää ibuprofeenille altistusta, jolloin ibuprofeenin teho saattaa heikentyä.</p>

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Mykobakteerilääkkeet: rifabutiini, rifampisiini*, rifapentiini	↔ LUM ↓ IVA Mykobakteerilääkkeiden aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ rifabutiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↔ rifampisiini, rifapentiini	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden mykobakteerilääkkeiden kanssa ei suositella. Samanaikaisessa käytössä altistus ivakaftorille vähenee, jolloin lumakaftorin/ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Rifabutiiniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää rifabutiinille altistusta, jolloin rifabutiinin teho saattaa heikentyä.
Bentsodiatsepiinit: midatsolaami, triatsolaami	↔ LUM, IVA ↓ midatsolaami, triatsolaami LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden bentsodiatsepiinien kanssa ei suositella. Lumakaftori/ivakaftori vähentää midatsolaamille ja triatsolaamille altistusta, mikä heikentää midatsolaamin ja triatsolaamin tehoa.
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: etinyyliestradioli, noretisteroni ja muut progestiinit	↓ etinyyliestradioli, noretisteroni ja muut progestiinit LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/UGT:n induktion vuoksi	Hormonaaliset suun kautta annettavat, pistettävät, ihon läpi annettavat ja implantoitavat ehkäisyvalmisteet eivät ole luotettavia ehkäisy menetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille altistusta, jolloin ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi (käytetään elinsiirron jälkeen)	↔ LUM, IVA ↓ siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden immunosuppressanttien kanssa ei suositella. Lumakaftori/ivakaftori vähentää näille immunosuppressanteille altistusta, jolloin immunosuppressanttien teho saattaa heikentyä. Lumakaftorin/ivakaftorin käyttöä ei ole tutkittu elinsiirtopotilailla.
Protonipumpun estäjät: esomepratsoli, lansopratsoli, omepratsoli	↔ LUM, IVA ↓ esomepratsoli, lansopratsoli, omepratsoli LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C19:n induktion vuoksi	Protonipumpun estäjien annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille protonipumpun estäjille altistusta, jolloin protonipumpun estäjien teho saattaa heikentyä.
Rohdosvalmisteet: mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Mäkikuisman aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella. Samanaikaisessa käytössä altistus ivakaftorille vähenee, jolloin lumakaftorin/ivakaftorin teho saattaa heikentyä.
Muut kliinisesti merkittävät samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet		
Rytmihäiriölääkkeet: digoksiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ digoksiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Digoksiinin pitoisuutta seerumissa tulee tarkkailla, ja annosta tulee titrata, kunnes haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa digoksiinille altistusta.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antikoagulantit: dabigatraani	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ dabigatraani P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Asianmukainen kliininen tarkkailu on tarpeen, kun dabigatraania annetaan samanaikaisesti lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Dabigatraaniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa dabigatraanille altistusta.
varfariini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ varfariini LUM:in aikaansaaman CYP2C9:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	INR-arvoa tulee tarkkailla, kun varfariinin ja lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa varfariinille altistusta.
Masennuslääkkeet: sitalopraami, essitalopraami, sertraliini	↔ LUM, IVA ↓ sitalopraami, essitalopraami, sertraliini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C19:n induktion vuoksi	Näiden masennuslääkkeiden annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille masennuslääkkeille altistusta, jolloin masennuslääkkeiden teho saattaa heikentyä.
bupropioni	↔ LUM, IVA ↓ bupropioni LUM:in aikaansaaman CYP2B6:n induktion vuoksi	Bupropioniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää bupropionille altistusta, jolloin bupropionin teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Systeemiset kortikosteroidit: metyyliprednisoloni, prednisoni	↔ LUM, IVA ↓ metyyliprednisoloni, prednisoni LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Näiden systeemisten kortikosteroidien annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää metyyliprednisolonille ja prednisonille altistusta, jolloin metyyliprednisolonin ja prednisonin teho saattaa heikentyä.
H2-salpaajat: ranitidiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ ranitidiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Ranitidiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa ranitidiinille altistusta.
Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet: repaglinidi	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidi LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n induktion vuoksi	Repaglinidiannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää repaglinidille altistusta, jolloin repaglinidin teho saattaa heikentyä.

Huom: ↑ = kohottaa, ↓ = alentaa, ↔ = ei muutosta; LUM = lumakaftori; IVA = ivakaftori.

* Perustuu kliinisiin yhteisvaikutustutkimuksiin. Kaikki muut esitetyt yhteisvaikutukset ovat ennustettuja.

Väärät positiiviset tulokset THC-virtsakokeissa

Orkambia saaneilla potilailla on ilmoitettu virtsanseulontakokeissa vääriä positiivisia tuloksia tetrahydrokannabinolia (THC) testattaessa. Vaihtoehtoisen varmistusmenetelmän käyttöä on harkittava, jotta tulokset saadaan vahvistettua.

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) lumakaftorin/ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Lumakaftorilla ja ivakaftorilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria kehitys- tai lisääntymistoksisia vaikutuksia; ivakaftorin aiheuttamia vaikutuksia havaittiin vain emolle myrkyllisillä annoksilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi

lumakaftorin/ivakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tila edellytä hoitoa lumakaftorilla/ivakaftorilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö lumakaftori ja/tai ivakaftori ja metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet sekä lumakaftorin että ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien rintamaitoon. Näin ollen imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lumakaftori-/ivakaftorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja lumakaftorin ja/tai ivakaftorin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Lumakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla. Ivakaftori huononsi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaavia indeksejä uros- ja naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivakaftorilla, joka on yksi Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista, on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8).

Jos potilasta huimaa Orkambi-valmisteen ottamisen aikana, häntä tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes oireet lakkaavat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat hengenahdistus (14,0 % vs. 7,8 % lumelääkettä saaneilla), ripuli (11,0 % vs. 8,4 % lumelääkettä saaneilla) ja pahoinvointi (10,2 % vs. 7,6 % lumelääkettä saaneilla).

Vakavia haittavaikutuksia olivat maksa- ja sappitapahtumat, kuten transaminaasiarvojen kohoaminen, kolestaattinen maksatulehdus ja maksaenkefalopatia.

Haittavaikutusten luettelo

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset, jotka havaittiin 24 viikon pituisissa, lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa vähintään 12-vuotiailla (tutkimukset 1 ja 2) ja 24 viikon pituisessa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 6–11-vuotiailla (tutkimus 7) potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Taulukossa 4 on myös esitetty pelkän ivakaftorihoidon aikana havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on järjestetty seuraavien MedDRA:n yleisyysluokitusten mukaan: 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 ($<1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Haittavaikutukset lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja pelkkää ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	hyvin yleinen	Nasofaryngiitti*
	yleinen	Ylähengitystieinfektio, nuha
Verisuonisto	melko harvinainen	Hypertensio
Hermosto	hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus*
	melko harvinainen	Maksaenkefalopatia†
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen	Korvakipu*, epämiellyttävät tuntemukset korvassa*, tinnitus*, tärykalvon hyperemia*, tasapainohäiriöt*
	melko harvinainen	Korvan tukkoisuus*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleinen	Nenän tukkoisuus, hengenahdistus, limaa tuottava yskä, yskösten lisääntyminen
	yleinen	Poikkeava hengitys, suunielun kipu, nenän sivuonteloiden tukkoisuus*, vetinen nuha, nielun punoitus*, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	Vatsakipu*, ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	yleinen	Ilmavaivat, oksentelu
Maksa ja sappi	yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	melko harvinainen	Kolestaattinen hepatiitti‡
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	yleinen	Epäsäännölliset kuukautiset, kivuliaat kuukautiset, metrorragia, rintakyyhmy*
	melko harvinainen	Runsas kuukautisvuoto, kuukautisten puuttuminen, tiheät kuukautiset, rintatulehdus*, gynekomastia*, nännivaivat*, nännikipu*, harvat kuukautiset
Tutkimukset	hyvin yleinen	Bakteereja ysköksissä*
	yleinen	Veren kreatiini-fosfokinaasipitoisuuden kohoaminen
	melko harvinainen	Verenpaineen kohoaminen

*Kliinisissä tutkimuksissa pelkkää ivakaftoria saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset ja niiden yleisyys.

† Yhdellä potilaalla 738:sta

‡ Kahdella potilaalla 738:sta

Turvallisuutta koskevat tiedot 1 029:ltä vähintään 12-vuotiaalta potilaalta, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joita hoidettiin lumakaftorilla/ivakaftorilla ylimääräisten enintään 96 viikon ajan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa arvioivassa jatkotutkimuksessa (tutkimus 3), olivat samankaltaisia kuin 24 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksaan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Tutkimusten 1 ja 2 aikana yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 0,8 %, 2,0 % ja 5,2 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 0,5 %, 1,9 % ja 5,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Transaminaasiarvoihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 5,1 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 4,6 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Seitsemällä lumakaftoria/ivakaftoria saaneella potilaalla esiintyi vakavia kohonneisiin transaminaasiarvoihin liittyviä maksahaittavaikutuksia. Näistä potilaista kolmella myös kokonaisbilirubiiniarvo oli samanaikaisesti koholla. Lumakaftori-/ivakaftorihoidon keskeyttämisen jälkeen maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat lähtötasolle tai paranivat huomattavasti kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Niistä seitsemästä lumakaftoria/ivakaftoria lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa saaneesta potilaasta, joilla oli ennestään maksakirroosi ja/tai koholla oleva porttilaskimopaine, yhdellä havaittiin maksan toiminnan heikkenemistä, johon liittyi kohonneet ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvot sekä enkefalopatia. Haittavaikutus esiintyi viiden vuorokauden sisällä lumakaftori-/ivakaftorihoidon aloittamisesta, ja sen oireet paranivat hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Maksan toiminnan dekompensoitua mukaan lukien kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeen lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on ennestään maksakirroosi ja siihen liittyvä koholla oleva porttilaskimopaine (ks. kohta 4.4).

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Tutkimuksissa 1 ja 2 hengityselinhaittavaikutusten (esim. epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, hengenahdistus, bronkospasmi ja poikkeava hengitys) ilmaantuvuus oli 26,3 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 17,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joiden hoitoa edeltävä FEV₁-arvo oli pienempi. Noin kolme neljänestä näistä haittavaikutuksista ilmaantui ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja useimmilla potilailla oireet hävisivät ilman hoidon keskeyttämistä. Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (ei vakavia) eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

Avoimessa 24 viikon pituisessa faasin 3b kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 5), johon osallistui 46 vähintään 12-vuotiaasta potilasta, joilla oli pitkälle edennyt keuhkosairaus (ppFEV₁-arvo <40) [keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo 29,1 (vaihteluväli: 18,3–42,0)], hengityselinhaittavaikutusten ilmaantuvuus oli 65,2 %. Alaryhmässä, jossa 28 potilasta sai hoitoa heti täydellä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella (2 tablettia 12 tunnin välein), ilmaantuvuus oli 71,4 %, ja alaryhmässä, jossa 18 potilasta sai aluksi hoitoa pienennetyllä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella (1 tabletti 12 tunnin välein enintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin täydellä annoksella), ilmaantuvuus oli 55,6 %. Potilaista, joiden hoito aloitettiin täydellä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella, yhdellä potilaalla esiintyi vakava hengityselinhaittavaikutus, kolmella potilaalla annosta pienennettiin hoidon kuluessa, ja kolme potilasta lopetti hoidon. Vakavia hengityselinhaittavaikutuksia, annoksen pienennyksiä ja hoidon lopetuksia ei esiintynyt potilailla, joiden hoito aloitettiin puolikkaalla annoksella (ks. kohta 4.4).

Kuukautishäiriöt

Tutkimuksissa 1 ja 2 kuukautishäiriöiden (kuukautisten puuttuminen, kivuliaat kuukautiset, runsas kuukautisvuoto, epäsäännölliset kuukautiset, metrorragia, harvat kuukautiset ja tiheät kuukautiset) yhteisilmaantuvuus oli 9,9 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla ja 1,7 % lumelääkettä saavilla naispotilailla. Näitä kuukautisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi enemmän naispotilailla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (25,0 %) verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (3,5 %) (ks. kohta 4.5). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (ei vakavia). Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla potilailla noin kaksi kolmannesta haittavaikutuksista parani, ja niiden keston mediaani oli 10 vuorokautta.

Verenpaineen kohoaminen

Tutkimuksissa 1 ja 2 verenpaineen kohoamiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. hypertensio, kohonnut verenpaine) raportoitiin 0,9 %:lla (7/738) lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista eikä kenelläkään lumelääkettä saaneista potilaista.

Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen verenpaine 114 mmHg ja diastolinen verenpaine 69 mmHg) suurin nousu lähtötilanteen keskimääräisestä systolisesta verenpaineesta oli 3,1 mmHg ja suurin nousu lähtötilanteen keskimääräisestä diastolisesta verenpaineesta 1,8 mmHg. Lumelääkettä saaneilla potilailla (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen verenpaine 114 mmHg ja diastolinen verenpaine 69 mmHg) vastaava systolisen verenpaineen suurin nousu oli 0,9 mmHg ja vastaava diastolisen verenpaineen suurin nousu 0,9 mmHg.

Niiden potilaiden osuus, joilla systolinen verenpaine nousi arvoon >140 mmHg tai diastolinen verenpaine arvoon >90 mmHg vähintään kaksi kertaa, oli lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla 3,4 % ja 1,5 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,6 % ja 0,5 % (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta koskevat tiedot arvioitiin 60:llä 2–5-vuotiaalla (tutkimus 8), 161:llä 6–11-vuotiaalla (tutkimukset 6 ja 7) ja 194:llä 12–17-vuotiaalla kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja jotka saivat lumakaftoria/ivakaftoria kliinisissä tutkimuksissa. 12–17-vuotiaat potilaat osallistuivat tutkimuksiin 1 ja 2.

Turvallisuusprofiili näillä pediatrisilla potilailla oli yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot 96 viikon pituisesta jatkotutkimuksesta, johon osallistui 57 vähintään 2-vuotiaasta *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen homotsygoottista potilasta, olivat yleensä yhdenmukaisia 2–5-vuotiaalla potilailla tehdyn 24-viikkoisen päätutkimuksen (tutkimus 8) ja 6–11-vuotiaita potilaita koskevien turvallisuustietojen kanssa.

Pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot 96 viikon pituisesta jatkotutkimuksesta, johon osallistui 239 vähintään 6-vuotiaasta *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen homotsygoottista potilasta (tutkimus 9), olivat yleensä yhdenmukaisia 6–11-vuotiaalla potilailla tehtyjen 24-viikkoisten päätutkimusten (tutkimusten 6 ja 7) kanssa.

Valikoitujen, 6–11-vuotiaalla potilailla esiintyneiden haittavaikutusten kuvaus

Maksan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Avoimessa, 24 viikon pituisessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 58 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (tutkimus 6), yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 5,3 %, 8,8 % ja 19,3 %. Kenenkään potilaan kokonaisbilirubiini ei kohonnut yli kaksi kertaa normaalialueen ylärajaa suuremmaksi. Lumakaftorin/ivakaftorin antoa jatkettiin tai se aloitettiin onnistuneesti uudelleen keskeytyksen jälkeen kaikilla potilailla, joiden transaminaasiarvot kohosivat, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka hoito lopetettiin pysyvästi.

Lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 204 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (tutkimus 7), yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 1,0 %, 4,9 % ja 12,6 % lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla ja 2,0 %, 3,0 % ja 7,9 % lumelääkeryhmän potilailla. Kenenkään potilaan kokonaisbilirubiini ei kohonnut yli kaksi kertaa normaalialueen ylärajaa suuremmaksi. Hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasiarvojen takia pysyvästi kahdella potilaalla lumakaftori-/ivakaftoriryhmässä ja kahdella potilaalla lumelääkeryhmässä.

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Avoimessa, 24 viikon pituisessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 6), johon osallistui 58 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo 91,4), hengityselintapahtumien ilmaantuvuus oli 6,9 % (4/58).

Lumekontrollidussa, 24 viikon pituisessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 7), johon osallistui 6–11-vuotiaita potilaita (keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo oli 89,8), hengityselintapahtumien ilmaantuvuus oli 18,4 % lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla ja 12,9 % lumelääkeryhmän potilailla. Annosten jälkeen tehdyt spirometriatutkimukset osoittivat ppFEV₁-arvon laskeneen hoidon alussa. Absoluuttinen muutos annosta edeltävästä ajankohdasta 4–6 tuntiin annoksen jälkeen oli lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla -7,7 päivänä 1 ja -1,3 päivänä 15. Viikkoon 16 mennessä annoksen jälkeistä laskua ei enää havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Lumakaftorin/ivakaftorin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan tukemalla ja tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

Haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli supratherapeuttisena annosjaksona ≥ 5 % suurempi kuin therapeuttisena annosjaksona, olivat päänsärky, yleistynyt ihottuma ja transaminaasiarvojen kohoaminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX30

Vaikutusmekanismi

CFTR-proteiini on kloridikanava, jota esiintyy useiden elinten epiteelisolujen pinnalla. *F508del*-mutaatio vaikuttaa CFTR-proteiiniin usealla tavalla, pääasiassa aiheuttamalla virheen sellulaarisessa prosessoinnissa ja liikennöinnissä, mikä vähentää CFTR:n määrää solujen pinnalla. Solun pinnan saavuttavalla pienellä määrällä *F508del*-CFTR:ää avoimen kanavan todennäköisyys on pieni (kanavaportin poikkeavuus). Lumakaftori vaikuttaa *F508del*-CFTR:ään suoraan korjaavasti parantamalla sen sellulaarista prosessointia ja liikennöintiä, jolloin toimivan CFTR:n määrä solun pinnalla lisääntyy. Ivakaftorilla on CFTR:ää potentoiva vaikutus, joka edistää kloridikuljetusta parantamalla CFTR:n avoimen kanavan todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla. Yhdessä lumakaftori ja ivakaftori lisäävät *F508del*-CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, jolloin kloridi-ionien kuljetus lisääntyy. Tarkkoja mekanismeja, joilla lumakaftori parantaa *F508del*-CFTR:n sellulaarista prosessointia ja liikennöintiä ja ivakaftori potentoii *F508del*-CFTR:ää, ei tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset hien kloridiin

Hien kloridin muutoksia pelkän lumakaftorihoidon tai lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän seurauksena arvioitiin kaksoissokkoutetussa faasin 2 kliinisessä tutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla vähintään 18-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa 10 potilasta (jotka olivat

homotsygoottisia *F508del-CFTR*-mutaation suhteen) sai ensin pelkkää lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein 28 vuorokauden ajan ja sen jälkeen lisäksi ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein 28 vuorokauden ajan. Lumelääkettä sai 25 potilasta (jotka olivat homotsygoottisia tai heterotsygoottisia *F508del-CFTR*-mutaation suhteen). Hoitoero pelkän lumakaftorin (400 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä hien kloridipitoisuuden keskimääräisenä muutoksena lähtötilanteesta vuorokauteen 28 mitattuna oli tilastollisesti merkitsevä: -8,2 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -14, -2). Hoitoero lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä hien kloridipitoisuuden keskimääräisenä muutoksena lähtötilanteesta vuorokauteen 56 mitattuna oli tilastollisesti merkitsevä: -11 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -18, -4).

Tutkimuksessa 7 (ks. Kliininen teho ja turvallisuus), johon osallistui 6–11-vuotiaita *F508del-CFTR*-mutaation suhteen homotsygoottisia potilaita, hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskiarvo) hien kloridin absoluuttisena muutoksena viikolla 24 oli -24,9 mmol/l (nimellinen $P < 0,0001$). Hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskiarvo) hien kloridin keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena päivänä 15 ja viikolla 4 oli -20,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -23,4, -18,2; nimellinen $P < 0,0001$).

Muutokset FEV₁-arvossa

ppFEV₁-muutoksia pelkän lumakaftorihoidon tai lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän seurauksena arvioitiin myös kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin 2 tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 18-vuotiaita, kystistä fibroosia sairastavia potilaita. Hoitoero pelkän lumakaftorin (400 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä ppFEV₁:n keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena arvioituna oli -4,6 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: -9,6, 0,4) lähtötilanteesta vuorokauteen 28, 4,2 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: -1,3, 9,7) lähtötilanteesta vuorokauteen 56, ja 7,7 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 2,6, 12,8; tilastollisesti merkitsevä) vuorokaudesta 28 vuorokauteen 56 (sen jälkeen kun pelkkään lumakaftorihoitoon lisättiin ivakaftori).

Sydämen sykkeen hidastuminen

Lumekontrolloiduissa 24 viikon pituisissa faasin 3 tutkimuksissa keskimääräisen sykkeen havaittiin hidastuneen lähtötilanteesta enimmillään 6 lyönnillä minuutissa päivinä 1 ja 15 noin 4–6 tuntia annon jälkeen mitattuna. Päivän 15 jälkeen sykettä ei mitattuannon jälkeen näissä tutkimuksissa. Viikosta 4 alkaen keskimääräinen sykkeen muutos ennen antoa mitattuna oli 1–2 lyöntiä minuutissa alle lähtötilanteen arvon lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla potilailla. Niiden potilaiden osuus, joilla mitattiin sykearvo <50 lyöntiä minuutissa hoidon aikana, oli lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla 11 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,9 %.

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisessa QT-aikaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin lumakaftoria 600 mg kerran vuorokaudessa / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein ja lumakaftoria 1 000 mg kerran vuorokaudessa / ivakaftoria 450 mg 12 tunnin välein, ei havaittu merkittäviä muutoksia QTc-ajassa tai verenpaineessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimukset vähintään 12-vuotiailla, kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Lumakaftorin/ivakaftorin tehoa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 108 kliinisesti vakaata kystistä fibroosia sairastavaa potilasta. Potilaista 737 satunnaistettiin saamaan ja sai lumakaftoria/ivakaftoria. Kummankin tutkimuksen potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 600 mg lumakaftoria kerran vuorokaudessa ja 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein, 400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein ja 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein tai lumelääkettä. Potilaat ottivat tutkimuslääkettä rasvaa sisältävän ruoan kanssa 24 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa (esim. bronkodilaattorien, inhaloitavien antibioottien, dornaasi alfan ja hypertonisen keittosuolaliuoksen) lisäksi. Tutkimusten potilailla oli mahdollisuus jatkaa sokkoutetussa jatkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 549:ää kystistä fibroosia sairastavaa, vähintään 12-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 25,1 vuotta), joiden FEV₁-arvo seulonnassa oli 40–90 % odotetusta (ppFEV₁-arvo 40–90) (ppFEV₁-keskiarvo lähtötilanteesta: 60,7 [vaihteluväli: 31,1–94,0]). Tutkimuksessa 2 arvioitiin 559:ää vähintään 12-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 25,0 vuotta), joiden ppFEV₁-arvo seulonnassa oli 40–90 (ppFEV₁-keskiarvo lähtötilanteesta: 60,5 [vaihteluväli: 31,3–99,8]). Potilaita, joilla oli aiemmin havaittu kolonisaatiota organismeilla kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus* tai joilla oli vähintään 3 poikkeavaa maksan toimintakokeiden tulosta (ALAT, ASAT, AFOS, GGT ≥ 3 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi tai kokonaisbilirubiini ≥ 2 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi), ei otettu mukaan tutkimuksiin.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Muita tehon muuttujia olivat ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta, painoindeksi (BMI) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, niiden potilaiden osuus, joiden ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta oli ≥ 5 % viikolla 24, sekä keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (mukaan lukien sairaalahoitoa tai laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativat tapaukset) viikon 24 loppuun mennessä.

Kummassakin tutkimuksessa lumakaftori-/ivakaftorihoito paransi ppFEV₁-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 5). ppFEV₁-arvon parantuminen alkoi keskimäärin nopeasti (vuorokautena 15), ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitojakson loppuun asti. Vuorokautena 15 hoitoero ppFEV₁-arvon keskimääräiselle absoluuttiselle muutokselle lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä oli tutkimusten 1 ja 2 yhteistuloksissa 2,51 prosenttiyksikköä (P < 0,0001). Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, sairauden vaikeusasteesta, sukupuolesta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta. Lumakaftorilla/ivakaftorilla tehtiin faasin 3 tutkimuksiin osallistui 81 potilasta, joiden ppFEV₁-arvo oli <40 lähtötilanteesta. Hoitoero tässä alaryhmässä oli samankaltainen kuin potilailla, joiden ppFEV₁-arvo oli ≥ 40 . Viikolla 24 hoitoero ppFEV₁-arvon keskimääräiselle absoluuttiselle muutokselle lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä oli tutkimusten 1 ja 2 yhteistuloksissa 3,39 prosenttiyksikköä (P = 0,0382) potilaille, joiden ppFEV₁-arvo oli <40, ja 2,47 prosenttiyksikköä (P < 0,0001) potilaille, joiden ppFEV₁-arvo oli ≥ 40 .

Taulukko 5: Yhteenveto tutkimusten 1 ja 2 ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista*

		Tutkimus 1		Tutkimus 2		Yhdistetty (tutkimukset 1 ja 2)	
		Lumelääke (n = 184)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 182)	Lumelääke (n = 187)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 187)	Lumelääke (n = 371)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 369)
ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos viikolla 24 (prosentti- yksikköä)	Hoitoero	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	-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)
ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos viikolla 24 (%)	Hoitoero	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	-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)
Painoindeksi absoluuttinen muutos viikolla 24 (kg/m²)	Hoitoero	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Ryhmänsisäinen muutos	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)
CFQ-R- kyselyn	Hoitoero	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)

		Tutkimus 1		Tutkimus 2		Yhdistetty (tutkimukset 1 ja 2)	
		Lumelääke (n = 184)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 182)	Lumelääke (n = 187)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 187)	Lumelääke (n = 371)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 369)
hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos viikolla 24 (pistettä)	Ryhmänsisäinen muutos	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)
Niiden potilaiden osuus, joiden ppFEV ₁ -arvon suhteellinen muutos oli ≥ 5 % viikolla 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Vetosuhde	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Keuhko- oireiden pahentumisten lukumäärä viikon 24 loppuun mennessä	Tapahtumia (esiintyvyys / 48 vkoa)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Esiintyvyyssuhde	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*Kummassakin tutkimuksessa käytettiin hierarkista testausmenettelyä jokaisessa aktiivisessa hoitohaarassa ensisijaiselle ja toissijaisille päätetapahtumille vs. lumelääke. Kullakin tasolla tilastollisen merkitsevyyden edellytyksenä oli $P \leq 0,0250$ ja että kaikki aiemmat testit myös täyttivät tämän merkitsevyysvaatimuksen.

† Osoittaa tilastollista merkitsevyyttä, joka vahvistettiin hierarkkisella testausmenettelyllä.

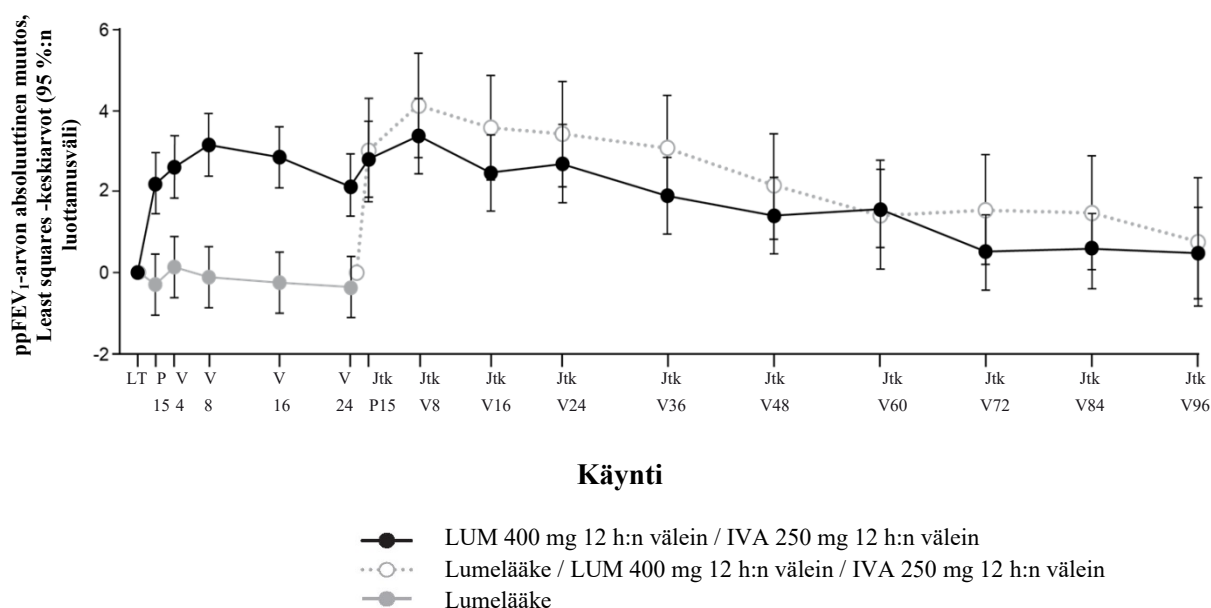
Viikolla 24 niiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt keuhko-oireiden pahentumista, oli huomattavasti suurempi lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Tutkimusten yhteisanalyyseissä pahentumisten esiintyvyyssuhde viikon 24 loppuun mennessä oli lumakaftorilla/ivakaftorilla (400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein; n = 369) 0,61 (P < 0,0001), mikä oli 39 % vähemmän lumelääkkeeseen verrattuna. Tapahtumien esiintyvyys vuotta kohden (vuotuistettu 48 viikoksi) oli 0,70 lumakaftori-/ivakaftoriryhmässä ja 1,14 lumelääkeryhmässä. Lumakaftori-/ivakaftorihoito pienensi sairaalahoitoa vaativien pahentumisten riskiä merkitsevästi 61 %:lla lumelääkkeeseen nähden (esiintyvyyssuhde = 0,39, P < 0,0001; tapahtumien esiintyvyys 48:aa viikkoa kohden 0,17 lumakaftorille/ivakaftorille ja 0,45 lumelääkkeelle) ja vähensi laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativia pahentumisia 56 %:lla (esiintyvyyssuhde = 0,44, P < 0,0001; tapahtumien esiintyvyys 48:aa viikkoa kohden 0,25 lumakaftorille/ivakaftorille ja 0,58 lumelääkkeelle). Näitä tuloksia ei pidetty tilastollisesti merkitsevinä yksittäisten tutkimusten testaushierarkian puitteissa.

Pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa koskeva jatkotutkimus

Tutkimus 3 oli kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tehtävä, rinnakkaisryhmillä toteutettava, monikeskuksinen, faasin 3 jatkotutkimus, johon osallistui 12-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita tutkimuksista 1 ja 2. Tässä jatkotutkimuksessa arvioitiin pitkäaikaisen lumakaftori-/ivakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa. Tutkimuksessa 1 tai 2 hoitoa saaneista 1 108 potilaasta 1 029 (93 %) sai lääkettä ja aktiivista hoitoa (600 mg lumakaftoria kerran vuorokaudessa / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein tai 400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein) tutkimuksessa 3 ylimääräisten enintään 96 viikon ajan (eli yhteensä enintään 120 viikon ajan). Tämän jatkotutkimuksen ensisijainen tehon analyysi käsitti tiedot tutkimuksesta 3 enintään viikkoon 72 asti sekä herkkyysanalyysin, joka käsitti tiedot tutkimuksesta 3 enintään viikkoon 96 asti.

Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa tutkimuksessa 1 tai 2 saaneilla potilailla vaikutus oli säilynyt suhteessa lähtötilanteeseen tutkimuksen 3 ylimääräisten 96 viikon jälkeen. Potilailla, jotka siirtyivät lumelääkkeestä aktiiviseen hoitoon, todettiin samankaltaisia muutoksia kuin lumakaftori-/ivakaftorihoitoa tutkimuksessa 1 tai 2 saaneilla potilailla (ks. taulukko 5). Tutkimuksen 3 tulokset on esitetty kuvassa 1 ja taulukossa 6.

Kuva 1. ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kullakin käynnillä†



† Tutkimuksista 1, 2 ja 3.

Taulukko 6: Lumakaftorin/ivakaftorin pitkäaikainen vaikutus tutkimuksessa 3*

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoriin, 250 mg 12 tunnin välein (n = 176)**			lumakaftori, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftori, 250 mg 12 tunnin välein (n = 369)†		
	Keskiarvo (keskihajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamusväli)	P-arvo	Keskiarvo (keskihajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
Lähtötilanteen ppFEV ₁ -arvo ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (prosenttipistettä)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta (%)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoriin, 250 mg 12 tunnin välein (n = 176)**			lumakaftori, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftori, 250 mg 12 tunnin välein (n = 369)†		
	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)			Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)		
	Keskiarvo (keski- hajonta)	P-arvo		Keskiarvo (keski- hajonta)	P-arvo	
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (kg/m ²)						
Jatkotutkimuksen viikko 72	(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	<0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	<0,0001	
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	<0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	<0,0001	
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)*	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos (pistettä)						
Jatkotutkimuksen viikko 72	(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	<0,0001	
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018	
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (tapahtumaa)** † ***						
Tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)		
Sairaalahoitoa vaativien tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)		
Laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativien tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)		

* Yhteensä 82 % (421 tutkimukseen soveltuvasta 516:sta potilaasta) osallistui tutkimukseen 72 viikon ajan; 42 % osallistui 96 viikon ajan. Suurin osa potilaista lopetti osallistumisen muista kuin turvallisuuteen liittyvistä syistä.

** Potilailla, jotka siirtyivät tutkimuksista 1 ja 2 (ryhmä, joka siirtyi lumelääkehoidosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon), kokonaisaltistus oli enintään 96 viikkoa. Annostus lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein saavassa ryhmässä vastaa suositeltua annostusta.

*** Tapahtumien esiintyvyys potilasvuotta kohden vuotuistettiin 48 viikoksi.

† Potilailla, jotka siirtyivät tutkimuksista 1 ja 2 (ryhmä, joka siirtyi lumakaftori-/ivakaftorihoitosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon), kokonaisaltistus oli enintään 120 viikkoa. Annostus lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein saavassa ryhmässä vastaa suositeltua annostusta.

‡ Ryhmässä, joka siirtyi lumelääkehoidosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon (lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein), lähtötilanne oli tutkimuksen 3 lähtötilanne. Ryhmässä, joka sai lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein, lähtötilanne oli tutkimuksen 1 ja 2 lähtötilanne.

Tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Tutkimus 4 oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu faasin 2 tutkimus, johon osallistui 125 vähintään 18-vuotiaasta kystistä fibroosia sairastavaa potilasta, joiden ppFEV₁-arvo oli 40–90 ja joilla oli F508del-mutaatio yhdessä alleelissa ja toisessa alleelissa mutaatio, jonka ennustetaan johtavan CFTR:n tuotannon puutteeseen tai CFTR-proteiiniin, joka ei reagoi ivakaftoriin *in vitro*.

Potilaat saivat joko lumakaftoria/ivakaftoria (n = 62) tai lumelääkettä (n = 63) omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa lisäksi. Ensisijainen päätetapahtuma oli keuhkojen toiminnan parantuminen, joka mitattiin ppFEV₁-arvon keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta vuorokautena 56. Lumakaftori-/ivakaftorihoito ei parantanut ppFEV₁-arvoa merkitsevästi suhteessa lumelääkkeeseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen (hoitoero 0,60 [P = 0,5978]), eikä merkittävää parannusta tapahtunut myöskään painoindeksissä tai painossa (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset 6–11-vuotiailla, kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Tutkimus 7 oli lumekontrolloitu, 24 viikon pituinen faasin 3 kliininen tutkimus, johon osallistui 204 kystistä fibroosia sairastavaa 6–11-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 8,8 vuotta). Tutkimuksessa 7 arvioitiin potilaita, joiden keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI_{2.5}) ensimmäisellä seulontakäynnillä oli $\geq 7,5$ (keskimääräinen lähtötilanteen LCI_{2.5}-arvo 10,28 [vaihteluväli: 6,55–16,38]) ja ppFEV₁-arvo seulonnassa ≥ 70 (keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo 89,8 [vaihteluväli: 48,6–119,6]). Potilaat saivat joko lumakaftoria 200 mg / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein (n = 103) tai lumelääkettä (n = 101) omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa lisäksi. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli vähintään 2 poikkeavaa maksan toimintakokeiden tulosta (ALAT, ASAT, AFOS, GGT ≥ 3 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi, ALAT tai ASAT >5 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi tai kokonaisbilirubiini >2 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli LCI_{2.5}-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta päivänä 15 sekä viikoilla 4 ja 24 (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset), painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä. Nämä tulokset on esitetty taulukossa 7:

Taulukko 7: Yhteenveto tutkimuksen 7 ensisijaisesta päätetapahtumasta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista

		Lumelääke (n = 101)	LUM 200 mg / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 103)
Ensisijainen päätetapahtuma			
Keuhkojen tuuletusta mittaavan indeksin (LCI_{2.5}) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24	Hoitoero	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat*			
Painoindeksin absoluuttinen muutos viikolla 24 (kg/m²)	Hoitoero	–	0,11 (P = 0,2522)
	Ryhmänsisäinen muutos	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos viikon 24 loppuun mennessä (pistettä)	Hoitoero	–	2,5 (P = 0,0628)
	Ryhmänsisäinen muutos	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Tutkimuksessa oli keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia sekä muita toissijaisia päätetapahtumia.

ppFEV₁-arvo arvioitiin kliinisesti merkityksellisenä muuna toissijaisena päätetapahtumana. Lumakaftoria/ivakaftoria saaneilla potilailla hoitoero ppFEV₁-arvon absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikolla 24 oli 2,4 (P = 0,0182).

Kystistä fibroosia sairastavat, iältään vähintään 6-vuotiaat potilaat tutkimuksista 6 ja 7 otettiin mukaan faasin 3 jatko- ja monikeskustutkimukseen (tutkimus 9). Tämän jatkotutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäaikaisen lumakaftori-/ivakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa. Niistä 262:sta potilaasta, jotka saivat mitä tahansa hoitoa tutkimuksessa 6 tai 7, 239:lle potilaalle (91 %) annettiin annos ja he saivat aktiivista hoitoa (6 – <12-vuotiaat potilaat saivat lumakaftoria 200 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein; ≥12-vuotiaat potilaat saivat lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein) jatkotutkimuksessa lisäksi enintään 96 viikon ajan (eli yhteensä enintään 120 viikon ajan) (ks. kohta 4.8). Toissijaiset tehon tulokset ja keuhko-oireiden pahentumistapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Lumakaftorin/ivakaftorin pitkäaikainen vaikutus tutkimuksessa 9

	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin/ivakaftoriin (n = 96)*		Lumakaftori / ivakaftori – lumakaftori / ivakaftori (n = 143)*	
	Least squares -keskiarv ot (95 %:n luottamusväli)		Least squares -keskiarv t (95 %:n luottamusväli)	
Lähtötilanne ja pätetapahtuma	Keskiarvo (keskihajonta) n = 101		Keskiarvo (keskihajonta) n = 128	
Lähtötilanteen LCI_{2.5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
LCI -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 2.5				
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 69)		(n = 88)
		-0,86 (-1,33, -0,38)		-0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	

Taulukko 8: Lumakaftorin/ivakaftorin pitkäaikainen vaikutus tutkimuksessa 9

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin/ivakaftoriin (n = 96)*	Lumakaftori / ivakaftori – lumakaftori / ivakaftori (n = 143)*
	Keskiarvo (keskihajonta)	Keskiarvo (keskihajonta)
	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamusväli)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamusväli)
Painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (kg/m²)		
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78	n = 135
CFQ-R-kyselyn lähtötilanteen hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)‡	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos (pistettä)		
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (tapahtumaa) (tutkimukset 7 FAS ja ROS)†		
Tapahtuminen lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli)	n = 96 0,30 (0,21, 0,43)	n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Lumelääkettä tutkimuksessa 7 saaneet potilaat (n = 96), jotka siirrettiin saamaan aktiivista lumakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkotutkimuksessa (lumelääke-lumakaftori/ivakaftori). Potilaat, jotka saivat lumakaftori-/ivakaftorihoitoa joko kantatutkimuksessa [tutkimus 6 (n = 49) tai tutkimuksessa 7 (n = 94)] ja jatkoivat aktiivista lumakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkovaiheessa (lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori).

‡Lähtötilanne molemmille ryhmille (lumelääke-lumakaftori/ivakaftori ja lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori) oli tutkimuksen 6 ja tutkimuksen 7 (kantatutkimus) lähtötilanne, ja vastaava ”n” tarkoittaa kantatutkimuksessa määritettyä analyysia.

**Keuhkojen tuuletusta mittaavan indeksin (LCI) osatutkimukseen osallistui 117 potilasta ryhmässä lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori ja 96 potilasta ryhmässä lumelääke-lumakaftori/ivakaftori.

†FAS = koko analyysiryhmä (n = 103) kattaa potilaat, jotka saivat lumakaftoria/ivakaftoria tutkimuksissa 7 ja 9, ja joita arvioitiin lumakaftorin/ivakaftorin osalta koko kumulatiivisen tutkimusajanjakson ajan; ROS = jatkotutkimusryhmä (n = 96) kattaa potilaat, jotka saivat lumelääkettä tutkimuksessa 7 ja lumakaftoria/ivakaftoria tutkimuksessa 9, ja joita arvioitiin meneillään olevan tutkimusajanjakson kuluessa tutkimuksessa 9.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Orkambi-valmisteen käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Altistus lumakaftorille (AUC) on noin kaksi kertaa suurempi terveillä aikuisilla koehenkilöillä verrattuna altistukseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Altistus ivakaftorille on samankaltainen terveillä aikuisilla koehenkilöillä ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kahdesti vuorokaudessa annettaessa lumakaftorin ja ivakaftorin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin terveillä koehenkilöillä noin 7 vuorokauden hoidon jälkeen. Lumakaftorin kumulaatiokerroin oli noin 1,9. Altistus ivakaftorille vakaassa tilassa on pienempi kuin vuorokautena 1, mikä johtuu lumakaftorin CYP3A:ta indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5).

Kun 400 mg lumakaftoria / 250 mg ivakaftoria annettiin aterian yhteydessä suun kautta 12 tunnin välein, keskimääräinen (\pm SD) vakaan tilan AUC_{0-12h} - ja C_{max} -arvo olivat lumakaftorilla 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja ivakaftorilla 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kun pelkkää ivakaftoria annettiin 150 mg aterian yhteydessä suun kautta 12 tunnin välein, keskimääräinen (\pm SD) vakaan tilan AUC_{0-12h} - ja C_{max} -arvo olivat 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Imeytyminen

Useita lumakaftoriannoksia suun kautta annettaessa altistus lumakaftorille lisääntyi yleensä suhteessa annokseen annosvälillä 50–1 000 mg 24 tunnin välein. Rasvaa sisältävän ruoan kanssa annettaessa altistus lumakaftorille lisääntyi noin 2,0-kertaisesti paastotilaan verrattuna. Lumakaftorin t_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 tuntia (2,0, 9,0) ravitussa tilassa.

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta useina annoksina yhdessä lumakaftorin kanssa, altistus ivakaftorille lisääntyi yleensä suhteessa annokseen annosvälillä 150–250 mg 12 tunnin välein. Altistus ivakaftorille yhdessä lumakaftorin kanssa annettuna lisääntyi noin kolminkertaisesti rasvaa sisältävän ruoan kanssa annettaessa terveillä vapaaehtoisilla. Näin ollen lumakaftori/ivakaftori tulee antaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Ivakaftorin t_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 tuntia (2,0, 6,0) ravitussa tilassa.

Jakautuminen

Lumakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, etupäässä albumiiniin. Kun kystistä fibroosia sairastaville potilaille annettiin aterian yhteydessä suun kautta 400 mg 12 tunnin välein, tyypillisten näennäisten jakautumistilavuuksien keskustilassa ja perifeerisessä tilassa (variaatiokerroin prosenttiosuutena [CV]) arvioitiin olevan 23,5 l (48,7 %) ja 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, etupäässä happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Kun ivakaftoria annettiin 250 mg suun kautta 12 tunnin välein yhdessä lumakaftorin kanssa, tyypillisten näennäisten jakautumistilavuuksien keskustilassa ja perifeerisessä tilassa (CV) arvioitiin olevan 95,0 l (53,9 %) ja 201 l (26,6 %).

In vitro -tutkimukset osoittavat lumakaftorin olevan rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Biotransformaatio

Lumakaftori ei metaboloitu voimakkaasti ihmisillä; suurin osa lumakaftorista erittyy muuttumattomana ulosteeseen. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että lumakaftori metaboloituu pääasiassa hapettumalla ja glukuronidoitumalla.

Ivakaftori metaboloituu voimakkaasti ihmisillä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A-välitteisesti. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisillä. M1-metaboliitti vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-metaboliitti vastaa teholtaan alle 1/50 ivakaftorista, ja sitä ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

Eliminaatio

Suun kautta annettaessa suurin osa lumakaftorista (51 %) erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Lumakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkeaineena oli vähäistä. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 26 tuntia. Lumakaftorin tyypillisen näennäisen puhdistuman (CL/F) (CV) arvioitiin olevan 2,38 l/h (29,4 %) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Pelkkää ivakaftoria suun kautta annettaessa suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyy ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkeaineena oli vähäistä. Terveillä koehenkilöillä ivakaftorin puoliintumisaika lumakaftorin kanssa

annettuna on noin 9 tuntia. Ivakaftorin tyypillisen näennäisen puhdistuman (CL/F) (CV) lumakaftorin kanssa annettuna arvioitiin olevan 25,1 l/h (40,5 %) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Useiden lumakaftori-/ivakaftoriannosten antaminen 10 vuorokauden ajan keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville koehenkilöille (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) lisäsi altistusta terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin koehenkilöihin verrattuna (AUC_{0-12h} -arvo oli noin 50 % suurempi ja C_{max} -arvo noin 30 % suurempi). Lievän maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka A, pistemäärä 5–6) vaikutusta lumakaftorin farmakokinetiikkaan samanaikaisessa annossa ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu, mutta altistuksen odotetaan lisääntyvän alle 50 %:lla.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) koskevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Lumakaftoria/ivakaftoria koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Pelkästään lumakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa lumakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsaan oli minimaalista (vain 8,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta, ja siitä 0,18 % muuttumattomana kanta-aineena). Pelkästään ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsaan oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Puhdistumaa ja kreatiniinin puhdistumaa koskeva populaatiofarmakokineettinen analyysi ei anna viitteitä trendistä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Lumakaftorin/ivakaftorin turvallisuutta ja tehoa 65 vuoden ikäisten tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta lumakaftorin farmakokinetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä lumakaftorin ja ivakaftorin samanaikaista antoa koskevien kliinisten tutkimusten tiedoista. Tulokset eivät viitanneet kliinisesti merkittävään eroon lumakaftorin ja ivakaftorin farmakokineettisissä parametreissa miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella altistukset ovat samankaltaisia aikuisilla ja pediatriasilla potilailla. Altistukset on esitetty taulukossa 9:

Taulukko 9: Keskimääräinen (SD) lumakaftori- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan

Ikäryhmä	Annos	Keskimääräinen lumakaftorin (SD) AUC_{ss} (µg/ml*h)	Keskimääräinen ivakaftorin (SD) AUC_{ss} (µg/ml*h)
6–11-vuotiaat potilaat	lumakaftori 200 mg / ivakaftori 250 mg 12 tunnin välein	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12–<18-vuotiaat potilaat	lumakaftori 400 mg / ivakaftori 250 mg 12 tunnin välein	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lumakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Erillisiä lumakaftorin valotoksisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty; saatavilla olevat ei-kliiniset ja kliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa valotoksisuuteen.

Ivakaftori

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän ivakaftoriannostuksen Orkambi-valmisteena annettaessa niin huomattavasti (>25-kertaisesti hiirillä, >45-kertaisesti rotilla ja >35-kertaisesti koirilla), että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologinen turvallisuus

Ivakaftorilla oli pitoisuudesta riippuvainen estävä vaikutus hERG (human ether-à-go-go related gene) -geenin häntävirtoihin; IC₁₅-arvo oli 5,5 µM. Ivakaftorin C_{max}-arvo lumakaftorin/ivakaftorin terapeuttisella annoksella on 1,5 µM. Ivakaftorin ei kuitenkaan havaittu aiheuttavan QT-ajan pidentymistä telemetriatutkimuksessa, jossa koirille annettiin enintään 60 mg/kg:n kerta-annoksia, eikä EKG-mittauksissa toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa, joissa koirille annettiin 60 mg/kg/vrk:n annoksia enintään 1 vuoden ajan (C_{max} 365 vuorokauden jälkeen = 36,2–47,6 µM). Ivakaftori kohotti koirien verenpaineparametrejä tilapäisesti suhteessa annokseen suun kautta annettuina enintään 60 mg/kg:n kerta-annoksina (ks. kohta 5.1).

Raskaus ja hedelmällisyys

Ivakaftori ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin suun kautta tiineille rotilla ja kaniineille sikiön organogeneesin aikana annoksina, jotka vastasivat 7-kertaista (altistus ivakaftorille ja metaboliiteille) ja 46-kertaista ihmisen altistusta ivakaftorille terapeuttisella lumakaftori-/ivakaftoriannoksella. Emolle toksisina annoksina rotilla ivakaftori aiheutti sikiöiden painon alentumista, kaulakylkiluiden variaatioiden, hypoplastisten kylkiluiden ja aaltoilevien kylkiluiden esiintyvyyden lisääntymistä sekä rintalastan poikkeavuuksia mukaan lukien fuusioitumista. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Ivakaftori huononsi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaavia indeksejä uros- ja naarasrotilla 200 mg/kg/vrk:n annoksilla (altistukset vastaavat uroksilla noin 11-kertaista ja naarailla noin 7-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteen ivakaftorikomponentin enimmäisannoksella, ja ne perustuvat ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin rotilla tehdyn 6 kuukautta kestäneen toistuvan annoksen toksisuutta koskevan tutkimuksen vuorokautena 90 altistuksella 150 mg/kg/vrk sekä rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevan pilottitutkimuksen tiineysvuorokauden 17 altistuksella). Naaraat saivat ivakaftoria ennen tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa. Vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä

mittaaviin indekseihin ei havaittu ≤ 100 mg/kg/vrk:n annoksilla (altistukset vastaavat uroksilla noin 8-kertaista ja naarailla noin 5-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteeseen ivakaftorikomponentin enimmäisannoksella, ja ne perustuvat ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin rotilla tehdyn 6 kuukautta kestäneen toistuvan annoksen toksisuutta koskevan tutkimuksen vuorokautena 90 altistuksella 100 mg/kg/vrk sekä rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevan tutkimuksen tiineysvuorokauden 17 altistuksella). Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Peri- ja postnataalin kehitys

Ivakaftori ei aiheuttanut kehityshäiriöitä, kun tiineille rotille annettiin suun kautta 100 mg/kg/vrk tiineydestä poikasten vieroitukseen asti (altistus vastaa noin 4-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteeseen ivakaftorikomponentin enimmäisannoksella, ja se perustuu ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin). Yli 100 mg/kg/vrk:n annoksilla eloonjääntä ja imetystä mittaavat indeksit olivat 92 % ja 98 % vertailuarvoista, ja nämä annokset johtivat poikasten painon alentumiseen.

Nuoret eläimet

Nuorilla rotilla havaittiin kaihia, kun niille oli annettu ivakaftoria annoksina, jotka vastasivat 0,32-kertaista ihmiselle suositeltua enimmäisannosta mitattuna systeemisenä altistuksena ivakaftorille ja sen metaboliiteille lumakaftorin kanssa, Orkambi-valmisteena annettaessa. Kaihia ei havaittu sellaisten rottaemojen sikiöillä, joita oli hoidettu sikiön organogeneesin aikana, rotanpoikasilla, jotka olivat ennen vieroitusta altistuneet jossain määrin rintamaidon kautta, tai ivakaftorilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Lumakaftori ja ivakaftori

Toistuvan annoksen toksisuutta koskevat tutkimukset, joissa lumakaftoria ja ivakaftoria annettiin yhdessä, eivät viitanneet erityiseen additiivisen ja/tai synergisen toksisuuden vaaraan ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti
Povidoni (K30)
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Karmiini (E120)
Briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E133)
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)

Painomuste

Sellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli
Väkevä ammoniakki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

3 vuotta

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyklorotrifluoroetyleenistä (PCTFE) / polyvinylikloridista (PVC) valmistettu läpipainopakkaus, jossa on paperilla päällystetty alumiinifoliokansi.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkaus, joka sisältää 112 (4 pakkausta, joissa kussakin 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkaus, joka sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Monipakkaus, joka sisältää 112 (4 pakkausta, joissa kussakin 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

EU/1/15/1059/005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

▼ Tähän lääkevalmisteseen 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

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi
Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orkambi-rakeet on tarkoitettu kystisen fibroosin (CF) hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, jotka ovat homotsygoottisia *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) -geenin *F508del*-mutaation suhteen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Orkambi-valmistetta saavat määrätä vain kystisen fibroosin hoitoon perehtyneet lääkärit. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, *F508del*-mutaation olemassaolo *CFTR*-geenin molemmissa alleeleissa on vahvistettava käyttämällä täsmällistä, validoitua genotyyppitysmenetelmää.

Annostus

Taulukko 1: Annossuositukset vähintään 2-vuotiaille potilaille

Ikä	Orkambi-annos	Vuorokausiannos
2–5 vuotta ja paino alle 14 kg	Yksi lumakaftori 100 mg / ivakaftori 125 mg -annospussi 12 tunnin välein	lumakaftori 200 mg / ivakaftori 250 mg
2–5 vuotta ja paino vähintään 14 kg	Yksi lumakaftori 150 mg / ivakaftori 188 mg -annospussi 12 tunnin välein	lumakaftori 300 mg / ivakaftori 376 mg
Vähintään 6 vuotta	Ks. lisätietoja Orkambi-tablettien valmisteyhteenvedosta	

Potilaat voivat aloittaa hoidon minä tahansa viikonpäivänä.

Tämä lääkevalmiste tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Rasvaa sisältävä ateria tai välipala tulee nauttia juuri ennen annoksen ottamista tai heti sen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Annoksen unohtuminen

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 6 tuntia, annos tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Jos unohtumisesta on kulunut yli 6 tuntia, potilasta tulee neuvoa odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Unohtunutta annosta ei pidä korvata ottamalla kaksinkertaista annosta.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun hoito CYP3A:n estäjillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat Orkambi-valmistetta. Kun hoito aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat voimakkaita CYP3A:n estäjiä, lumakaftorin induktiovaikutus vakaassa tilassa on kuitenkin huomioitava pienentämällä annos yhteen annospussiin joka toinen päivä (100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria 2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino on alle 14 kg; 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria 2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino on vähintään 14 kg) ensimmäisen hoitoviikon ajaksi. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan suositellulla vuorokausiannoksella.

Jos hoito keskeytetään yli viikon ajaksi voimakkaiden CYP3A:n estäjien ottamisen aikana, annos on pienennettävä yhteen annospussiin joka toinen päivä (100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria 2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino on alle 14 kg; 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria 2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino on vähintään 14 kg) ensimmäisen viikon ajaksi, kun hoito aloitetaan uudelleen. Tämän jälkeen hoitoa jatketaan suositellulla vuorokausiannoksella (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinin puhdistuma 30 ml/min tai vähemmän) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka A). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (Child-Pugh-luokka B) suositellaan annoksen pienentämistä.

Tämän lääkevalmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child-Pugh-luokka C) hoidossa ei ole kokemusta, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille Orkambi-valmistetta on näin ollen käytettävä varoen, pienennetyllä annoksella, hoidon riskien ja hyötyjen punnitsemisen jälkeen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annosmuutokset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. taulukko 2.

Taulukko 2: Suositellut annosmuutokset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Maksan vajaatoiminta	Annosmuutos	Vuorokausiannos
Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A)	Annosta ei muuteta	<u>2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino <14 kg</u> 200 mg lumakaftoria + 250 mg ivakaftoria <u>2 – 5-vuotiaille potilaille, joiden paino ≥14 kg</u> 300 mg lumakaftoria + 376 mg ivakaftoria
Keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B)	1 annospussi joka aamu + 1 annospussi joka toinen ilta	<u>2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino <14 kg</u> päivä 1: 200 mg lumakaftoria + 250 mg ivakaftoria päivä 2: 100 mg lumakaftoria + 125 mg ivakaftoria <u>2 – 5-vuotiaille potilaille, joiden paino ≥14 kg</u> päivä 1: 300 mg lumakaftoria + 376 mg ivakaftoria päivä 2: 150 mg lumakaftoria + 188 mg ivakaftoria
Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)	1 annospussi vuorokaudessa tai harvemmin	<u>2–5-vuotiaille potilaille, joiden paino <14 kg</u> 100 mg lumakaftoria + 125 mg ivakaftoria <u>2 – 5-vuotiaille potilaille, joiden paino ≥14 kg</u> 150 mg lumakaftoria + 188 mg ivakaftoria

Pediatriset potilaat

Orkambi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Annospussin koko sisältö sekoitetaan yhteen teelusikalliseen (5 ml) potilaan iälle sopivaa pehmeää ruokaa tai nestettä. Seos nautitaan kokonaan. Pehmeitä ruokia ja nesteitä ovat esimerkiksi soseutetut hedelmät, maustettu jogurtti ja maito tai mehu. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Valmisteen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan sekoittamisen jälkeen, joten se tulee nauttia tämän ajan sisällä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat, jotka ovat heterotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen

Lumakaftori/ivakaftori ei tehoa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on *F508del*-mutaatio yhdessä alleelissa ja toisessa alleelissa mutaatio, jonka ennustetaan johtavan *CFTR*:n tuotannon puutteeseen tai joka ei reagoi ivakaftoriin *in vitro* (ks. kohta 5.1).

Kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla on *CFTR*-geenissä (luokan III) gating-mutaatio

Lumakaftoria/ivakaftoria ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on (luokan III) gating-mutaatio *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa, riippumatta siitä, onko toisessa alleelissa *F508del*-mutaatiota vai ei. Koska altistus ivakaftorille vähenee huomattavasti yhteisannossa lumakaftorin kanssa, lumakaftoria/ivakaftoria ei pidä käyttää näille potilaille.

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Hengityselinhaittavaikutukset (esim. epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, hengenahdistus, bronkospasmi ja poikkeava hengitys) olivat tavallisempia lumakaftori/ivakaftori-hoidon alussa. Vakavia hengityselintapahtumia havaittiin useammin potilailla, joiden uloshengityksen sekuntitilavuus oli <40 % ennustetusta (ppFEV₁-arvo <40), ja ne saattavat johtaa hoidon lopettamiseen. Kliininen kokemus potilailla, joiden ppFEV₁-arvo <40, on niukkaa. Näille potilaille suositellaan lisäseurantaa hoidon alussa (ks. kohta 4.8). Joillakin potilailla on myös havaittu ohimenevää FEV₁-arvon laskua lumakaftorin/ivakaftorin käytön aloituksen jälkeen. Lumakaftorin/ivakaftorin käytön aloituksesta potilaille, joiden keuhko-oireet ovat pahentuneet, ei ole kokemusta, eikä käytön aloitusta suositella potilaille, joiden keuhko-oireet ovat pahentuneet.

Vaikutus verenpaineeseen

Verenpaineen kohoamista on havaittu joillakin lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla. Kaikkien potilaiden verenpainetta tulee seurata määräjain hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla saattaa esiintyä maksan toiminnan poikkeavuuksia mukaan lukien pitkälle edennyt maksasairaus. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, on raportoitu maksan toiminnan heikkenemistä. Maksan toiminnan dekompensoitua, mukaan lukien kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on ennestään maksakirroosi ja siihen liittyvä koholla oleva porttilaskimopaine. Lumakaftoria/ivakaftoria on käytettävä varoen potilaille, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, ja vain silloin, kun odotetut hyödyt ovat riskejä suurempia. Jos lumakaftoria/ivakaftoria käytetään tällaisille potilaille, potilaita on tarkkailtava huolellisesti hoidon alussa ja annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksaan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla on raportoitu yleisesti transaminaasiarvojen kohoamista. Joissakin tapauksissa kohoaminen on yhdistetty samanaikaiseen seerumin kokonaisbilirubiiniarvon kohoamiseen. Transaminaasiarvojen kohoamista on todettu useammin pediatriasilla kuin aikuisilla potilailla. Pediatriasista eri ikäisten kohorttiryhmistä 2–5-

vuotiailla potilailla havaittiin transaminaasiarvojen kohoamista useammin kuin 6–11-vuotiailla (ks. kohta 4.8).

Koska yhteyttä maksavaurioon ei voida poissulkea, on suositeltavaa mitata maksan toimintakokeiden (ALAT, ASAT ja bilirubiini) arvot ennen lumakaftori-/ivakaftorihoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana sekä kerran vuodessa sen jälkeen. Potilaille, joiden ALAT-, ASAT- tai bilirubiiniarvot ovat aiemmin olleet koholla, tulee harkita tiheämpää seurantaa.

Jos ALAT- tai ASAT-arvo kohoaa merkittävästi (joko yli 5 x normaalialueen ylärajaa suuremmaksi bilirubiiniarvosta riippumatta tai yli 3 x normaalialueen ylärajaa suuremmaksi bilirubiiniarvon ollessa yli 2 x normaalialueen ylärajaa suurempi ja/tai kliinisen keltaisuuden yhteydessä), lumakaftorin/ivakaftorin anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes arvot palautuvat normaaleiksi. Potilas on tutkittava huolellisesti mahdollisten syiden selvittämiseksi ja potilasta on seurattava tiiviisti kliinisen etenemisen varalta. Kun kohonneet transaminaasiarvot ovat palautuneet normaaleiksi, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit tulee punnita (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n substraatit

Lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusoija. Samanaikaista antoa herkkien tai terapeuttiselta indeksiltään kapeiden CYP3A:n substraattien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Hormonaaliset suun kautta annettavat, pistettävät, ihon läpi annettavat ja implantoitavat ehkäisyvalmisteet eivät ole luotettavia ehkäisymenetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti Orkambi-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

Voimakkaat CYP3A:n indusoijat

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) kanssa ei siksi suositella (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Lumakaftoria/ivakaftoria tulee käyttää varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kaihit

Lumakaftoria/ivakaftoria ja ivakaftorimonoterapiaa saaneilla pediatriisilla potilailla on raportoitu ei-synnyttäjästä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka osassa tapauksista oli läsnä muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), ivakaftoriin liittyvää mahdollista riskiä ei voida poissulkea (ks. kohta 5.3). Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan lumakaftori-/ivakaftorihoito, on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista ja sen aikana.

Potilaat, joille on tehty elinsiirto

Lumakaftoria/ivakaftoria ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Käyttöä elinsiirtopotilaille ei siksi suositella. Yhteisvaikutukset immunosuppressanttien kanssa, ks. kohta 4.5.

Natriumsisältö

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Altistuksen ja käyttöaiheen mukaisten annosten perusteella yhteisvaikutusprofiilin katsotaan olevan sama kaikille vahvuuksille ja lääkemuodoille.

Monoterapiana annettuna lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusoija ja ivakaftori heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti annetut muut lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa lumakaftoriin/ivakaftoriin, ja lumakaftori/ivakaftori saattaa niin ikään vaikuttaa muihin lääkevalmisteisiin.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset lumakaftoriin/ivakaftoriin

CYP3A:n estäjät

Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n estäjän itrakonatsolin kanssa ei vaikuttanut altistukseen lumakaftorille mutta lisäsi altistusta ivakaftorille 4,3-kertaisesti. Lumakaftorin CYP3A:ta (vakaassa tilassa) indusoivan vaikutuksen vuoksi nettoaltistuksen ivakaftorille ei samanaikaisessa annossa CYP3A:n estäjän kanssa odoteta ylittävän altistusta, joka saadaan, kun ivakaftoria annetaan ilman lumakaftoria ivakaftorimonoterapialle hyväksyttynä annoksena, 150 mg 12 tunnin välein.

Annosta ei tarvitse muuttaa, kun hoito CYP3A:n estäjillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria. Kun lumakaftori-/ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat voimakkaita CYP3A:n estäjiä, annosta on kuitenkin säädettävä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n estäjien kanssa.

CYP3A:n indusoijat

Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen anto voimakkaan CYP3A:n indusoijan rifampisiin kanssa vaikutti minimaalisesti altistukseen lumakaftorille mutta vähensi altistusta ivakaftorille (AUC) 57 %. Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoidijien kanssa ei siksi suositella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusoidijien kanssa.

Lumakaftorin/ivakaftorin mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP3A:n substraattit

Lumakaftori on voimakas CYP3A:n indusoija. Ivakaftori on monoterapiana annettuna heikko CYP3A:n estäjä. Lumakaftori-/ivakaftorihoidon nettovaikutuksen odotetaan olevan voimakas CYP3A:n induktio. Lumakaftorin/ivakaftorin ja CYP3A:n substraattien samanaikainen käyttö saattaa siksi vähentää näille substraateille altistusta (ks. kohta 4.4).

P-gp:n substraattit

In vitro -tutkimusten mukaan lumakaftorilla on kyky sekä estää että indusoida P-gp:tä. Tämän lisäksi ivakaftorimonoterapiaa koskeva kliininen tutkimus osoitti ivakaftorin olevan heikko P-gp:n estäjä. Näin ollen lumakaftorin/ivakaftorin ja P-gp:n substraattien (esim. digoksiinin) samanaikainen käyttö saattaa muuttaa näille substraateille altistusta.

CYP2B6:n ja CYP2C:n substraattit

Yhteisvaikutusta CYP2B6:n ja CYP2C:n substraattien kanssa ei ole tutkittu *in vivo*.

In vitro -tutkimusten mukaan lumakaftori saattaa olla CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n indusoija. Myös CYP2C8:n ja CYP2C9:n estoa on kuitenkin havaittu *in vitro*. Lisäksi *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että ivakaftori voi olla CYP2C9:n estäjä. Näin ollen lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen käyttö saattaa muuttaa (eli joko lisätä tai vähentää) CYP2C8:n ja CYP2C9:n substraateille altistusta, vähentää CYP2C19:n substraateille altistusta ja vähentää huomattavasti CYP2B6:n substraateille altistusta.

Lumakaftorin/ivakaftorin mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -kokeet osoittavat lumakaftorin olevan rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti. Orkambi-valmisteen samanaikainen anto BCRP:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa lumakaftorin pitoisuutta plasmassa. Lumakaftori estää orgaanisten anionien kuljettajaproteiineja 1 ja 3 (OAT1, OAT3). Lumakaftori ja ivakaftori ovat BCRP:n estäjiä. Orkambi-valmisteen samanaikainen anto sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OAT1:n/OAT3:n tai BCRP:n substraatteja, saattaa suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Lumakaftori ja ivakaftori eivät estä OATP1B1:tä, OATP1B3:a eivätkä orgaanisten kationien kuljettajaproteiineja 1 ja 2 (OCT1, OCT2). Ivakaftori ei ole OAT1:n eikä OAT3:n estäjä.

Varmistetut ja muut mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset

Taulukossa 3 on esitetty lumakaftorin/ivakaftorin varmistetut tai ennustetut vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin tai muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lumakaftoriin/ivakaftoriin. Taulukon 3 tiedot ovat pääasiassa peräisin *in vitro* -tutkimuksista. Taulukon 3 ”Kliininen suositus” -sarakkeen suositukset perustuvat yhteisvaikutustutkimuksiin, kliiniseen merkitykseen tai ennustettaviin yhteisvaikutuksiin eliminaatioreittien vuoksi. Kliinisesti merkittävimmät yhteisvaikutukset on mainittu ensin.

Taulukko 3: Varmistetut ja muut mahdollisesti merkittävät yhteisvaikutukset sekä annossuositukset lumakaftorin/ivakaftorin käytölle muiden lääkevalmisteiden kanssa

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi	Vaikutus	Kliininen suositus
Kliinisesti merkittävimmät samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet		
Allergialääkkeet: montelukasti	↔ LUM, IVA ↓ montelukasti LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n/2C9:n induktion vuoksi	Montelukastiannoksen muuttamista ei suositella. Asianmukainen kliininen tarkkailu on suositeltavaa samanaikaisessa annossa lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää montelukastille altistusta, jolloin montelukastin teho saattaa heikentyä.
feksofenadiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ feksofenadiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Feksofenadiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa feksofenadiinille altistusta.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antibiootit: klaritromysiini, telitromysiini	↔ LUM ↑ IVA Klaritromysiinin ja telitromysiinin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella, kun klaritromysiini- tai telitromysiinihoito aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria.
	↓ klaritromysiini, telitromysiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannos tulee pienentää yhteen annospussiin joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajaksi, kun lumakaftori- /ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat klaritromysiiniä tai telitromysiiniä. Vaihtoehtoa näille antibiooteille, kuten atsitromysiiniä, tulee harkita. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää klaritromysiinille ja telitromysiinille altistusta, jolloin klaritromysiinin ja telitromysiinin teho saattaa heikentyä.
erytromysiini	↔ LUM ↑ IVA Erytromysiinin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa annossa erytromysiinin kanssa.
	↓ erytromysiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Vaihtoehtoa erytromysiinille, kuten atsitromysiiniä, tulee harkita. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää erytromysiinille altistusta, jolloin erytromysiinin teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antikonvulsantit: karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini	↔ LUM ↓ IVA Näiden antikonvulsanttien aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden antikonvulsanttien kanssa ei suositella. Altistus ivakaftorille ja antikonvulsantille saattaa vähentyä huomattavasti, jolloin kummankin vaikuttavan aineen teho saattaa heikentyä.
Sienilääkkeet: itrakonatsoli*, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	↔ LUM ↑ IVA Näiden sienilääkkeiden aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi ↓ itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ posakonatsoli LUM:in aikaansaaman UGT:n induktion vuoksi	Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella, kun hoito näillä sienilääkkeillä aloitetaan potilaille, jotka parhaillaan ottavat lumakaftoria/ivakaftoria. Lumakaftori-/ivakaftoriannos tulee pienentää yhteen annospussiin joka toinen päivä ensimmäisen hoitoviikon ajaksi, kun lumakaftori-/ivakaftorihoito aloitetaan potilailla, jotka parhaillaan ottavat näitä sienilääkkeitä. Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden sienilääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita tulee tarkkailla lääkityksen läpäisevien sieni-infektioiden varalta. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille sienilääkkeille altistusta, jolloin sienilääkkeiden teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
flukonatsoli	<p>↔ LUM ↑ IVA Flukonatsolin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi</p> <p>↓ flukonatsoli LUM:in aikaansaaman induktion vuoksi. Flukonatsoli poistuu pääasiassa erittymällä munuaisten kautta muuttumattomana lääkeaineena. Flukonatsolille altistuksen on kuitenkin havaittu lievästi vähenevän voimakkaiden indusojien käytön yhteydessä.</p>	<p>Lumakaftori-/ivakaftoriannoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa annossa flukonatsolin kanssa.</p> <p>Flukonatsoliannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää flukonatsolille altistusta, jolloin flukonatsolin teho saattaa heikentyä.</p>
Tulehduskipulääkkeet: ibuprofeeni	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofeeni LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n/2C9:n induktion vuoksi</p>	<p>Ibuprofeeniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää ibuprofeenille altistusta, jolloin ibuprofeenin teho saattaa heikentyä.</p>

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Mykobakteerilääkkeet: rifabutiini, rifampisiini*, rifapentiini	↔ LUM ↓ IVA Mykobakteerilääkkeiden aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↓ rifabutiini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi ↔ rifampisiini, rifapentiini	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden mykobakteerilääkkeiden kanssa ei suositella. Samanaikaisessa käytössä altistus ivakaftorille vähenee, jolloin lumakaftorin/ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Rifabutiiniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää rifabutiinille altistusta, jolloin rifabutiinin teho saattaa heikentyä.
Bentsodiatsepiinit: midatsolaami, triatsolaami	↔ LUM, IVA ↓ midatsolaami, triatsolaami LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden bentsodiatsepiinien kanssa ei suositella. Lumakaftori/ivakaftori vähentää midatsolaamille ja triatsolaamille altistusta, mikä heikentää midatsolaamin ja triatsolaamin tehoa.
Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: etinyyliestradioli, noretisteroni ja muut progestiinit	↓ etinyyliestradioli, noretisteroni ja muut progestiinit LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/UGT:n induktion vuoksi	Hormonaaliset suun kautta annettavat, pistettävät, ihon läpi annettavat ja implantoitavat ehkäisyvalmisteet eivät ole luotettavia ehkäisy menetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille hormonaalisille ehkäisyvalmisteille altistusta, jolloin ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteiden luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Immunosuppressantit: siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi (käytetään elinsiirron jälkeen)	↔ LUM, IVA ↓ siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä näiden immunosuppressanttien kanssa ei suositella. Lumakaftori/ivakaftori vähentää näille immunosuppressanteille altistusta, jolloin immunosuppressanttien teho saattaa heikentyä. Lumakaftorin/ivakaftorin käyttöä ei ole tutkittu elinsiirtopotilailla.
Protonipumpun estäjät: esomepratsoli, lansopratsoli, omepratsoli	↔ LUM, IVA ↓ esomepratsoli, lansopratsoli, omepratsoli LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C19:n induktion vuoksi	Protonipumpun estäjien annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille protonipumpun estäjille altistusta, jolloin protonipumpun estäjien teho saattaa heikentyä.
Rohdosvalmisteet: mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Mäkikuisman aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Lumakaftorin/ivakaftorin samanaikaista käyttöä mäkikuisman kanssa ei suositella. Samanaikaisessa käytössä altistus ivakaftorille vähenee, jolloin lumakaftorin/ivakaftorin teho saattaa heikentyä.
Muut kliinisesti merkittävät samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet		
Rytmihäiriölääkkeet: digoksiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ digoksiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Digoksiinin pitoisuutta seerumissa tulee tarkkailla, ja annosta tulee titrata, kunnes haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa digoksiinille altistusta.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Antikoagulantit: dabigatraani varfariini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ dabigatraani P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Asianmukainen kliininen tarkkailu on tarpeen, kun dabigatraania annetaan samanaikaisesti lumakaftorin/ivakaftorin kanssa. Dabigatraaniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen halutun kliinisen vaikutuksen saavuttamiseksi. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa dabigatraanille altistusta.
	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ varfariini LUM:in aikaansaaman CYP2C9:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	INR-arvoa tulee tarkkailla, kun varfariinin ja lumakaftorin/ivakaftorin samanaikainen käyttö on välttämätöntä. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa varfariinille altistusta.
Masennuslääkkeet: sitalopraami, essitalopraami, sertraliini bupropioni	↔ LUM, IVA ↓ sitalopraami, essitalopraami, sertraliini LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C19:n induktion vuoksi	Näiden masennuslääkkeiden annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää näille masennuslääkkeille altistusta, jolloin masennuslääkkeiden teho saattaa heikentyä.
	↔ LUM, IVA ↓ bupropioni LUM:in aikaansaaman CYP2B6:n induktion vuoksi	Bupropioniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää bupropionille altistusta, jolloin bupropionin teho saattaa heikentyä.

Samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen luokka: vaikuttavan aineen nimi		
	Vaikutus	Kliininen suositus
Systeemiset kortikosteroidit: metyyliprednisoloni, prednisoni	↔ LUM, IVA ↓ metyyliprednisoloni, prednisoni LUM:in aikaansaaman CYP3A:n induktion vuoksi	Näiden systeemisten kortikosteroidien annoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää metyyliprednisolonille ja prednisonille altistusta, jolloin metyyliprednisolonin ja prednisonin teho saattaa heikentyä.
H2-salpaajat: ranitidiini	↔ LUM, IVA ↑ tai ↓ ranitidiini P-gp:n mahdollisen induktion tai eston vuoksi	Ranitidiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa muuttaa ranitidiinille altistusta.
Oraaliset veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet: repaglinidi	↔ LUM, IVA ↓ repaglinidi LUM:in aikaansaaman CYP3A:n/2C8:n induktion vuoksi	Repaglinidiannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jotta haluttu kliininen vaikutus saavutetaan. Lumakaftori/ivakaftori saattaa vähentää repaglinidille altistusta, jolloin repaglinidin teho saattaa heikentyä.

Huom: ↑ = kohottaa, ↓ = alentaa, ↔ = ei muutosta; LUM = lumakaftori; IVA = ivakaftori.

* Perustuu kliinisiin yhteisvaikutustutkimuksiin. Kaikki muut esitetyt yhteisvaikutukset ovat ennustettuja.

Väärät positiiviset tulokset THC-virtsakokeissa

Orkambia saaneilla potilailla on ilmoitettu virtsanseulontakokeissa vääriä positiivisia tuloksia tetrahydrokannabinolia (THC) testattaessa. Vaihtoehtoisen varmistusmenetelmän käyttöä on harkittava, jotta tulokset saadaan vahvistettua.

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) lumakaftorin/ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Lumakaftorilla ja ivakaftorilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria kehitys- tai lisääntymistoksisia vaikutuksia; ivakaftorin aiheuttamia vaikutuksia havaittiin vain emolle myrkyllisillä annoksilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi

lumakaftorin/ivakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tila edellytä hoitoa lumakaftorilla/ivakaftorilla.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö lumakaftori ja/tai ivakaftori ja metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet sekä lumakaftorin että ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien rintamaitoon. Näin ollen imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lumakaftori-/ivakaftorihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja lumakaftorin ja/tai ivakaftorin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Lumakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla. Ivakaftori huononsi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaavia indeksejä uros- ja naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ivakaftorilla, joka on yksi Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista, on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8).

Jos potilasta huimaa Orkambi-valmisteen ottamisen aikana, häntä tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes oireet lakkaavat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa olivat hengenahdistus (14,0 % vs. 7,8 % lumelääkettä saaneilla), ripuli (11,0 % vs. 8,4 % lumelääkettä saaneilla) ja pahoinvointi (10,2 % vs. 7,6 % lumelääkettä saaneilla).

Vakavia haittavaikutuksia olivat maksa- ja sappitapahtumat, kuten transaminaasiarvojen kohoaminen, kolestaattinen maksatulehdus ja maksaenkefalopatia.

Haittavaikutusten luettelo

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset, jotka havaittiin 24 viikon pituisissa, lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa vähintään 12-vuotiailla (tutkimukset 1 ja 2) ja 24 viikon pituisessa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 6–11-vuotiailla (tutkimus 7) potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Taulukossa 4 on myös esitetty pelkän ivakaftorihoidon aikana havaitut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on järjestetty seuraavien MedDRA:n yleisyysluokitusten mukaan: 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 ($<1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Haittavaikutukset lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja pelkkää ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	hyvin yleinen	Nasofaryngiitti*
	yleinen	Ylähengitystieinfektio, nuha
Verisuonisto	melko harvinainen	Hypertensio
Hermosto	hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus*
	melko harvinainen	Maksaenkefalopatia†
Kuulo ja tasapainoelin	yleinen	Korvakipu*, epämiellyttävät tuntemukset korvassa*, tinnitus*, tärykalvon hyperemia*, tasapainohäiriöt*
	melko harvinainen	Korvan tukkoisuus*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	hyvin yleinen	Nenän tukkoisuus, hengenahdistus, limaa tuottava yskä, yskösten lisääntyminen
	yleinen	Poikkeava hengitys, suunielun kipu, nenän sivuonteloiden tukkoisuus*, vetinen nuha, nielun punoitus*, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	hyvin yleinen	Vatsakipu*, ylävatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	yleinen	Ilmavaivat, oksentelu
Maksa ja sappi	yleinen	Transaminaasiarvojen kohoaminen
	melko harvinainen	Kolestaattinen hepatiitti‡
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	Ihottuma
Sukupuolielimet ja rinnat	yleinen	Epäsäännölliset kuukautiset, kivuliaat kuukautiset, metrorragia, rintakyhmy*
	melko harvinainen	Runsas kuukautisvuoto, kuukautisten puuttuminen, tiheät kuukautiset, rintatulehdus*, gynekomastia*, nännivaivat*, nännikipu*, harvat kuukautiset
Tutkimukset	hyvin yleinen	Bakteereja ysköksissä*
	yleinen	Veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden kohoaminen
	melko harvinainen	Verenpaineen kohoaminen

*Kliinisissä tutkimuksissa pelkkää ivakaftoria saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset ja niiden yleisyys.

† Yhdellä potilaalla 738:sta

‡ Kahdella potilaalla 738:sta

Turvallisuutta koskevat tiedot 1 029:ltä vähintään 12-vuotiaalta potilaalta, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joita hoidettiin lumakaftorilla/ivakaftorilla ylimääräisten enintään 96 viikon ajan pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa arvioivassa jatkotutkimuksessa (tutkimus 3), olivat samankaltaisia kuin 24 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksaan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Tutkimusten 1 ja 2 aikana yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 0,8 %, 2,0 % ja 5,2 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 0,5 %, 1,9 % ja 5,1 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Transaminaasiarvoihin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 5,1 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 4,6 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Seitsemällä lumakaftoria/ivakaftoria saaneella potilaalla esiintyi vakavia kohonneisiin transaminaasiarvoihin liittyviä maksahaittavaikutuksia. Näistä potilaista kolmella myös kokonaisbilirubiiniarvo oli samanaikaisesti koholla. Lumakaftori-/ivakaftorihoidon keskeyttämisen jälkeen maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat lähtötasolle tai paranivat huomattavasti kaikilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Niistä seitsemästä lumakaftoria/ivakaftoria lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa saaneesta potilaasta, joilla oli ennestään maksakirroosi ja/tai koholla oleva porttilaskimopaine, yhdellä havaittiin maksan toiminnan heikkenemistä, johon liittyi kohonneet ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvot sekä enkefalopatia. Haittavaikutus esiintyi viiden vuorokauden sisällä lumakaftori-/ivakaftorihoidon aloittamisesta, ja sen oireet paranivat hoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Maksan toiminnan dekompensoitua mukaan lukien kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa on raportoitu markkinoille tulon jälkeen lumakaftoria/ivakaftoria saavilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on ennestään maksakirroosi ja siihen liittyvä koholla oleva porttilaskimopaine (ks. kohta 4.4).

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Tutkimuksissa 1 ja 2 hengityselinhaittavaikutusten (esim. epämiellyttävät tuntemukset rinnassa, hengenahdistus, bronkospasmi ja poikkeava hengitys) ilmaantuvuus oli 26,3 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla ja 17,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joiden hoitoa edeltävä FEV₁-arvo oli pienempi. Noin kolme neljänestä näistä haittavaikutuksista ilmaantui ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja useimmilla potilailla oireet hävisivät ilman hoidon keskeyttämistä. Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita (ei vakavia) eivätkä ne johtaneet hoidon keskeyttämiseen (ks. kohta 4.4).

Avoimessa 24 viikon pituisessa faasin 3b kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 5), johon osallistui 46 vähintään 12-vuotiaasta potilasta, joilla oli pitkälle edennyt keuhkosairaus (ppFEV₁-arvo <40) [keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo 29,1 (vaihteluväli: 18,3–42,0)], hengityselinhaittavaikutusten ilmaantuvuus oli 65,2 %. Alaryhmässä, jossa 28 potilasta sai hoitoa heti täydellä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella (2 tablettia 12 tunnin välein), ilmaantuvuus oli 71,4 %, ja alaryhmässä, jossa 18 potilasta sai aluksi hoitoa pienennetyllä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella (1 tabletti 12 tunnin välein enintään 2 viikon ajan, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin täydellä annoksella), ilmaantuvuus oli 55,6 %. Potilaista, joiden hoito aloitettiin täydellä lumakaftori-/ivakaftoriannoksella, yhdellä potilaalla esiintyi vakava hengityselinhaittavaikutus, kolmella potilaalla annosta pienennettiin hoidon kuluessa, ja kolme potilasta lopetti hoidon. Vakavia hengityselinhaittavaikutuksia, annoksen pienennyksiä ja hoidon lopetuksia ei esiintynyt potilailla, joiden hoito aloitettiin puolikkaalla annoksella (ks. kohta 4.4).

Kuukautishäiriöt

Tutkimuksissa 1 ja 2 kuukautishäiriöiden (kuukautisten puuttuminen, kivuliaat kuukautiset, runsas kuukautisvuoto, epäsäännölliset kuukautiset, metrorragia, harvat kuukautiset ja tiheät kuukautiset) yhteisilmaantuvuus oli 9,9 % lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla ja 1,7 % lumelääkettä saavilla naispotilailla. Näitä kuukautisiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyi enemmän naispotilailla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (25,0 %) verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (3,5 %) (ks. kohta 4.5). Suurin osa näistä haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (ei vakavia). Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla potilailla noin kaksi kolmannesta haittavaikutuksista parani, ja niiden keston mediaani oli 10 vuorokautta.

Verenpaineen kohoaminen

Tutkimuksissa 1 ja 2 verenpaineen kohoamiseen liittyviä haittavaikutuksia (esim. hypertensio, kohonnut verenpaine) raportoitiin 0,9 %:lla (7/738) lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista eikä kenelläkään lumelääkettä saaneista potilaista.

Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen verenpaine 114 mmHg ja diastolinen verenpaine 69 mmHg) suurin nousu lähtötilanteen keskimääräisestä systolisesta verenpaineesta oli 3,1 mmHg ja suurin nousu lähtötilanteen keskimääräisestä diastolisesta verenpaineesta 1,8 mmHg. Lumelääkettä saaneilla potilailla (keskimääräinen lähtötilanteen systolinen verenpaine 114 mmHg ja diastolinen verenpaine 69 mmHg) vastaava systolisen verenpaineen suurin nousu oli 0,9 mmHg ja vastaava diastolisen verenpaineen suurin nousu 0,9 mmHg.

Niiden potilaiden osuus, joilla systolinen verenpaine nousi arvoon >140 mmHg tai diastolinen verenpaine arvoon >90 mmHg vähintään kaksi kertaa, oli lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla 3,4 % ja 1,5 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 1,6 % ja 0,5 % (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta koskevat tiedot arvioitiin 60:llä 2–5-vuotiaalla (tutkimus 8), 161:llä 6–11-vuotiaalla (tutkimukset 6 ja 7) ja 194:llä 12–17-vuotiaalla kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja jotka saivat lumakaftoria/ivakaftoria kliinisissä tutkimuksissa. 12–17-vuotiaat potilaat osallistuivat tutkimuksiin 1 ja 2.

Turvallisuusprofiili näillä pediatrisilla potilailla oli yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot 96 viikon pituisesta jatkotutkimuksesta, johon osallistui 57 vähintään 2-vuotiaasta *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen homotsygoottista potilasta, olivat yleensä yhdenmukaisia 2–5-vuotiaalla potilailla tehdyn 24-viikkoisen päätutkimuksen (tutkimus 8) ja 6–11-vuotiaita potilaita koskevien turvallisuustietojen kanssa.

Pitkäaikaista turvallisuutta koskevat tiedot 96 viikon pituisesta jatkotutkimuksesta, johon osallistui 239 vähintään 6-vuotiaasta *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen homotsygoottista potilasta (tutkimus 9), olivat yleensä yhdenmukaisia 6–11-vuotiaalla potilailla tehtyjen 24-viikkoisten päätutkimusten (tutkimusten 6 ja 7) kanssa.

Valikoitujen, 2–11-vuotiaalla pediatrisilla potilailla esiintyneiden haittavaikutusten kuvaus

Maksaan ja sappeen kohdistuvat haittavaikutukset

Avoimessa, 24 viikon pituisessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 58 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (tutkimus 6), yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 5,3 %, 8,8 % ja 19,3 %. Kenenkään potilaan kokonaisbilirubiini ei kohonnut yli kaksi kertaa normaalialueen ylärajaa suuremmaksi. Lumakaftorin/ivakaftorin antoa jatkettiin tai se aloitettiin onnistuneesti uudelleen keskeytyksen jälkeen kaikilla potilailla, joiden transaminaasiarvot kohosivat, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jonka hoito lopetettiin pysyvästi.

Lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 204 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (tutkimus 7), yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 1,0 %, 4,9 % ja 12,6 % lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla ja 2,0 %, 3,0 % ja 7,9 % lumelääkeryhmän potilailla. Kenenkään potilaan kokonaisbilirubiini ei kohonnut yli kaksi kertaa normaalialueen ylärajaa suuremmaksi. Hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasiarvojen takia pysyvästi kahdella potilaalla lumakaftori-/ivakaftoriryhmässä ja kahdella potilaalla lumelääkeryhmässä.

Avoimessa, 24 viikon pituisessa kliinisessä faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 60 iältään 2–5-vuotiaasta potilasta (tutkimus 8), yli kahdeksan, viisi, ja kolme kertaa normaalialueen ylärajaa

suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) ja 15,0 % (9/60). Kenenkään potilaan kokonaisbilirubiini ei kohonnut yli kaksi kertaa normaalialueen ylärajaa suuremmaksi. Lumakaftori-/ivakaftorihoito lopetettiin kohonneiden transaminaasiarvojen takia pysyvästi kolmella potilaalla.

Hengityselimiin kohdistuvat haittavaikutukset

Avoimessa, 24 viikon pituisessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 6), johon osallistui 58 iältään 6–11-vuotiaasta potilasta (keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo 91,4), hengityselintapahtumien ilmaantuvuus oli 6,9 % (4/58).

Lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa faasin 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 7), johon osallistui 6–11-vuotiaita potilaita (keskimääräinen lähtötilanteen ppFEV₁-arvo oli 89,8), hengityselintapahtumien ilmaantuvuus oli 18,4 % lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla ja 12,9 % lumelääkeryhmän potilailla. Annosten jälkeen tehdyt spirometriatutkimukset osoittivat ppFEV₁-arvon laskeneen hoidon alussa. Absoluuttinen muutos annosta edeltävästä ajankohdasta 4–6 tuntiin annoksen jälkeen oli lumakaftori-/ivakaftoriryhmän potilailla -7,7 päivänä 1 ja -1,3 päivänä 15. Viikkoon 16 mennessä annoksen jälkeistä laskua ei enää havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Lumakaftorin/ivakaftorin yliannostukseen ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan tukemalla ja tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

Haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus oli supratherapeuttisena annosjaksona ≥ 5 % suurempi kuin therapeuttisena annosjaksona, olivat päänsärky, yleistynyt ihottuma ja transaminaasiarvojen kohoaminen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX30

Vaikutusmekanismi

CFTR-proteiini on kloridikanava, jota esiintyy useiden elinten epiteelisolujen pinnalla. *F508del*-mutaatio vaikuttaa CFTR-proteiiniin usealla tavalla, pääasiassa aiheuttamalla virheen sellulaarisessa prosessoinnissa ja liikennöinnissä, mikä vähentää CFTR:n määrää solujen pinnalla. Solun pinnan saavuttavalla pienellä määrällä *F508del*-CFTR:ää avoimen kanavan todennäköisyys on pieni (kanavaportin poikkeavuus). Lumakaftori vaikuttaa *F508del*-CFTR:ään suoraan korjaavasti parantamalla sen sellulaarista prosessointia ja liikennöintiä, jolloin toimivan CFTR:n määrä solun pinnalla lisääntyy. Ivakaftorilla on CFTR:ää potentoiva vaikutus, joka edistää kloridikuljetusta parantamalla CFTR:n avoimen kanavan todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla. Yhdessä lumakaftori ja ivakaftori lisäävät *F508del*-CFTR:n määrää ja parantavat sen toimintaa solun pinnalla, jolloin kloridi-ionien kuljetus lisääntyy. Tarkkoja mekanismeja, joilla lumakaftori parantaa *F508del*-CFTR:n sellulaarista prosessointia ja liikennöintiä ja ivakaftori potentoii *F508del*-CFTR:ää, ei tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset hien kloridiin

Hien kloridin muutoksia pelkän lumakaftorihoidon tai lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän seurauksena arvioitiin kaksoissokkoutetussa faasin 2 kliinisessä tutkimuksessa kystistä fibroosia sairastavilla vähintään 18-vuotiailla potilailla. Tutkimuksessa 10 potilasta (jotka olivat homotsygoottisia *F508del-CFTR*-mutaation suhteen) sai ensin pelkkää lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein 28 vuorokauden ajan ja sen jälkeen lisäksi ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein 28 vuorokauden ajan. Lumelääkettä sai 25 potilasta (jotka olivat homotsygoottisia tai heterotsygoottisia *F508del-CFTR*-mutaation suhteen). Hoitoero pelkän lumakaftorin (400 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä hien kloridipitoisuuden keskimääräisenä muutoksena lähtötilanteesta vuorokauteen 28 mitattuna oli tilastollisesti merkitsevä: -8,2 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -14, -2). Hoitoero lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä hien kloridipitoisuuden keskimääräisenä muutoksena lähtötilanteesta vuorokauteen 56 mitattuna oli tilastollisesti merkitsevä: -11 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -18, -4).

Tutkimuksessa 7 (ks. Kliininen teho ja turvallisuus), johon osallistui 6–11-vuotiaita *F508del-CFTR*-mutaation suhteen homotsygoottisia potilaita, hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskiarvo) hien kloridin absoluuttisena muutoksena viikolla 24 oli -24,9 mmol/l (nimellinen $P < 0,0001$). Hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna (pienimmän neliösumman keskiarvo) hien kloridin keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena päivänä 15 ja viikolla 4 oli -20,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -23,4, -18,2; nimellinen $P < 0,0001$). Tutkimuksessa 8, johon osallistui 2–5-vuotiaita *F508del-CFTR*-mutaation suhteen homotsygoottisia potilaita, ryhmänsisäinen hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 oli -31,7 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -35,7, -27,6). Lääkkeettömän vasteen arvioimiseksi tehdyn 2 viikon pituisen lääkityskatkon aikana viikolta 24 viikolle 26 hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos oli 33,0 mmol/l (95 %:n luottamusväli: 28,9, 37,1; nimellinen $P < 0,0001$), joka vastasi paluuta lähtötilanteeseen hoitokatkon jälkeen. Viikon 24 kohdalla hien kloridi oli laskenut alle arvon 60 mmol/l 16 %:lla lapsista, ja kenenkään lapsen hien kloridi ei ollut laskenut alle arvon 30 mmol/l.

Muutokset FEV₁-arvossa

ppFEV₁-muutoksia pelkän lumakaftorihoidon tai lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän seurauksena arvioitiin myös kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa faasin 2 tutkimuksessa, johon osallistui vähintään 18-vuotiaita, kystistä fibroosia sairastavia potilaita. Hoitoero pelkän lumakaftorin (400 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä ppFEV₁:n keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena arvioituna oli -4,6 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: -9,6, 0,4) lähtötilanteesta vuorokauteen 28, 4,2 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: -1,3, 9,7) lähtötilanteesta vuorokauteen 56, ja 7,7 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 2,6, 12,8; tilastollisesti merkitsevä) vuorokaudesta 28 vuorokauteen 56 (sen jälkeen kun pelkkään lumakaftorihoitoon lisättiin ivakaftori).

Sydämen sykkeen hidastuminen

Lumekontrolloiduissa 24 viikon pituisissa faasin 3 tutkimuksissa keskimääräisen sykkeen havaittiin hidastuneen lähtötilanteesta enimmillään 6 lyönnillä minuutissa päivinä 1 ja 15 noin 4–6 tuntia annon jälkeen mitattuna. Päivän 15 jälkeen sykettä ei mitattu annon jälkeen näissä tutkimuksissa. Viikosta 4 alkaen keskimääräinen sykkeen muutos ennen antoa mitattuna oli 1–2 lyöntiä minuutissa alle lähtötilanteen arvon lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saavilla potilailla. Niiden potilaiden osuus, joilla mitattiin sykearvo <50 lyöntiä minuutissa hoidon aikana, oli lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla 11 % ja lumelääkettä saaneilla potilailla 4,9 %.

Sydämen elektrofysiologia

Perusteellisessa QT-aikaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin lumakaftoria 600 mg kerran vuorokaudessa / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein ja lumakaftoria 1 000 mg kerran vuorokaudessa / ivakaftoria 450 mg 12 tunnin välein, ei havaittu merkittäviä muutoksia QTc-ajassa tai verenpaineessa.

Tutkimukset vähintään 12-vuotiailla, kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Lumakaftorin/ivakaftorin tehoa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen, arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 108 kliinisesti vakaata kystistä fibroosia sairastavaa potilasta. Potilaista 737 satunnaistettiin saamaan ja sai lumakaftoria/ivakaftoria. Kummankin tutkimuksen potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 600 mg lumakaftoria kerran vuorokaudessa ja 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein, 400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein ja 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein tai lumelääkettä. Potilaat ottivat tutkimuslääkettä rasvaa sisältävän ruoan kanssa 24 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa (esim. bronkodilaattorien, inhaloitavien antibioottien, dornaasi alfan ja hypertonisen keittosuolaliuoksen) lisäksi. Tutkimusten potilailla oli mahdollisuus jatkaa sokkoutetussa jatkotutkimuksessa.

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 549:ää kystistä fibroosia sairastavaa, vähintään 12-vuotiaista potilasta (keski-ikä 25,1 vuotta), joiden FEV₁-arvo seulonnassa oli 40–90 % odotetusta (ppFEV₁-arvo 40–90) (ppFEV₁-keskiarvo lähtötilanteesta: 60,7 [vaihteluväli: 31,1–94,0]). Tutkimuksessa 2 arvioitiin 559:ää vähintään 12-vuotiaista potilasta (keski-ikä 25,0 vuotta), joiden ppFEV₁-arvo seulonnassa oli 40–90 (ppFEV₁-keskiarvo lähtötilanteesta: 60,5 [vaihteluväli: 31,3–99,8]). Potilaita, joilla oli aiemmin havaittu kolonisaatiota organismeilla kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus* tai joilla oli vähintään 3 poikkeavaa maksan toimintakokeiden tulosta (ALAT, ASAT, AFOS, GGT ≥ 3 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi tai kokonaisbilirubiini ≥ 2 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi), ei otettu mukaan tutkimuksiin.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Muita tehon muuttujia olivat ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta, painoindeksi (BMI) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta, niiden potilaiden osuus, joiden ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta oli ≥ 5 % viikolla 24, sekä keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (mukaan lukien sairaalahoitoa tai laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativat tapaukset) viikon 24 loppuun mennessä.

Kummassakin tutkimuksessa lumakaftori-/ivakaftorihoito paransi ppFEV₁-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 5). ppFEV₁-arvon parantuminen alkoi keskimäärin nopeasti (vuorokautena 15), ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitojakson loppuun asti. Vuorokautena 15 hoitoero ppFEV₁-arvon keskimääräiselle absoluuttiselle muutokselle lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä oli tutkimusten 1 ja 2 yhteistuloksissa 2,51 prosenttiyksikköä ($P < 0,0001$). Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, sairauden vaikeusasteesta, sukupuolesta ja maantieteellisestä alueesta riippumatta. Lumakaftorilla/ivakaftorilla tehtyihin faasin 3 tutkimuksiin osallistui 81 potilasta, joiden ppFEV₁-arvo oli <40 lähtötilanteesta. Hoitoero tässä alaryhmässä oli samankaltainen kuin potilailla, joiden ppFEV₁-arvo oli ≥ 40 . Viikolla 24 hoitoero ppFEV₁-arvon keskimääräiselle absoluuttiselle muutokselle lähtötilanteesta (95 %:n luottamusväli) lumakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän (400 mg ja 250 mg 12 tunnin välein) ja lumelääkkeen välillä oli tutkimusten 1 ja 2 yhteistuloksissa 3,39 prosenttiyksikköä ($P = 0,0382$) potilaille, joiden ppFEV₁-arvo oli <40 , ja 2,47 prosenttiyksikköä ($P < 0,0001$) potilaille, joiden ppFEV₁-arvo oli ≥ 40 .

Taulukko 5: Yhteenveto tutkimusten 1 ja 2 ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista*

		Tutkimus 1		Tutkimus 2		Yhdistetty (tutkimukset 1 ja 2)	
		Lumelääke (n = 184)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 182)	Lumelääke (n = 187)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 187)	Lumelääke (n = 371)	LUM 400 mg 12 h:n välein / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 369)
ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos viikolla 24 (prosentti- yksikköä)	Hoitoero	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	-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)
ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos viikolla 24 (%)	Hoitoero	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	-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)
Painoindeksi absoluuttinen muutos viikolla 24 (kg/m²)	Hoitoero	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Ryhmänsisäinen muutos	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)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos viikolla 24 (pistettä)	Hoitoero	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Ryhmänsisäinen muutos	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)
Niiden potilaiden osuus, joiden ppFEV₁-arvon suhteellinen muutos oli ≥5 % viikolla 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Vetosuhde	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä viikon 24 loppuun mennessä	Tapahtumia (esiintyvyys / 48 vkoa)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Esiintyvyyssuhde	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*Kummassakin tutkimuksessa käytettiin hierarkista testausmenettelyä jokaisessa aktiivisessa hoitohaarassa ensisijaiselle ja toissijaisille päätetapahtumille vs. lumelääke. Kullakin tasolla tilastollisen merkitsevyyden edellytyksenä oli $P \leq 0,0250$ ja että kaikki aiemmat testit myös täyttivät tämän merkitsevyysvaatimuksen.

† Osoittaa tilastollista merkitsevyyttä, joka vahvistettiin hierarkkisella testausmenettelyllä.

Viikolla 24 niiden potilaiden osuus, joilla ei esiintynyt keuhko-oireiden pahentumista, oli huomattavasti suurempi lumakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Tutkimusten yhteisanalyyseissä pahentumisten esiintyvyyssuhde viikon 24 loppuun mennessä oli lumakaftorilla/ivakaftorilla (400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein; n = 369) 0,61 (P < 0,0001), mikä oli 39 % vähemmän lumelääkkeeseen verrattuna. Tapahtumien esiintyvyys vuotta kohden (vuotuistettu 48 viikoksi) oli 0,70 lumakaftori-/ivakaftoriryhmässä ja 1,14 lumelääkeryhmässä. Lumakaftori-/ivakaftorihoito pienensi sairaalahoitoa vaativien pahentumisten riskiä merkitsevästi 61 %:lla lumelääkkeeseen nähden (esiintyvyyssuhde = 0,39, P < 0,0001; tapahtumien esiintyvyys 48:aa viikkoa kohden 0,17 lumakaftorille/ivakaftorille ja 0,45 lumelääkkeelle) ja vähensi laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativia pahentumisia 56 %:lla (esiintyvyyssuhde = 0,44, P < 0,0001; tapahtumien esiintyvyys 48:aa viikkoa kohden 0,25 lumakaftorille/ivakaftorille ja 0,58 lumelääkkeelle). Näitä tuloksia ei pidetty tilastollisesti merkitsevinä yksittäisten tutkimusten testaushierarkian puitteissa.

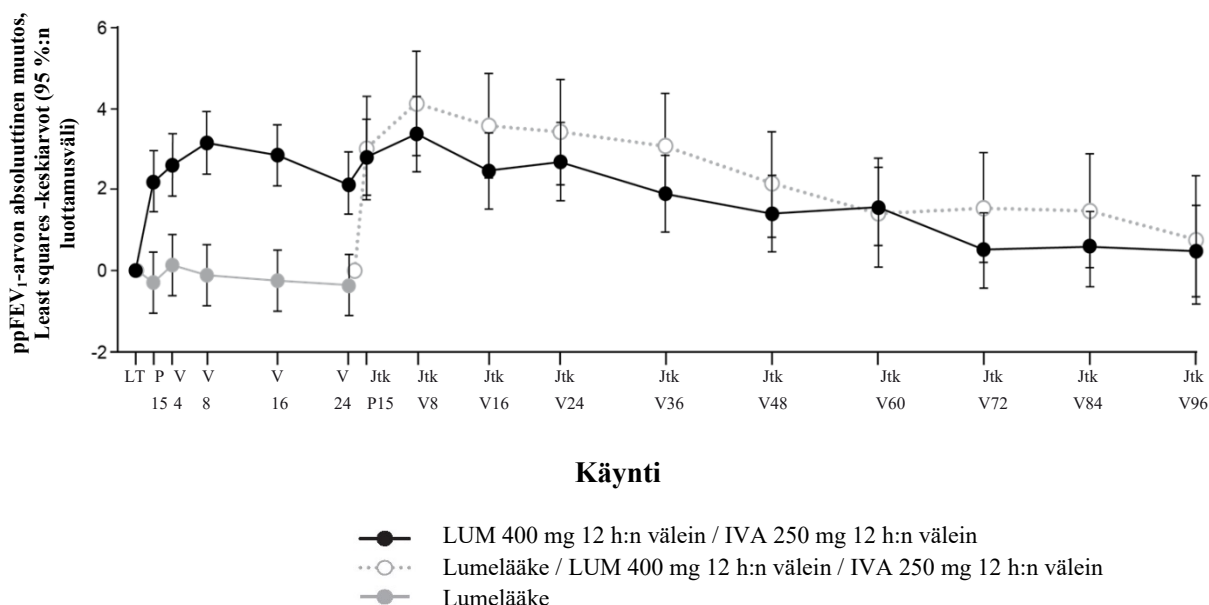
Pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa koskeva jatkotutkimus

Tutkimus 3 oli kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tehtävä, rinnakkaisryhmillä toteutettava, monikeskuksinen, faasin 3 jatkotutkimus, johon osallistui 12-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita tutkimuksista 1 ja 2. Tässä jatkotutkimuksessa arvioitiin pitkäaikaisen lumakaftori-/ivakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa. Tutkimuksessa 1 tai 2 hoitoa saaneista 1 108 potilaasta 1 029 (93 %) sai

lääkettä ja aktiivista hoitoa (600 mg lumakaftoria kerran vuorokaudessa / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein tai 400 mg lumakaftoria 12 tunnin välein / 250 mg ivakaftoria 12 tunnin välein) tutkimuksessa 3 ylimääräisten enintään 96 viikon ajan (eli yhteensä enintään 120 viikon ajan). Tämän jatkotutkimuksen ensisijainen tehon analyysi käsitti tiedot tutkimuksesta 3 enintään viikkoon 72 asti sekä herkkyysanalyysin, joka käsitti tiedot tutkimuksesta 3 enintään viikkoon 96 asti.

Lumakaftori-/ivakaftorihoitoa tutkimuksessa 1 tai 2 saaneilla potilailla vaikutus oli säilynyt suhteessa lähtötilanteeseen tutkimuksen 3 ylimääräisten 96 viikon jälkeen. Potilailla, jotka siirtyivät lumelääkkeestä aktiiviseen hoitoon, todettiin samankaltaisia muutoksia kuin lumakaftori-/ivakaftorihoitoa tutkimuksessa 1 tai 2 saaneilla potilailla (ks. taulukko 5). Tutkimuksen 3 tulokset on esitetty kuvassa 1 ja taulukossa 6.

Kuva 1. ppFEV₁-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kullakin käynnillä†



† Tutkimuksista 1, 2 ja 3.

Taulukko 6: Lumakaftorin/ivakaftorin pitkäaikainen vaikutus tutkimuksessa 3*

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä					
	lumakaftoriin, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoriin, 250 mg 12 tunnin välein (n = 176)**			lumakaftori, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftori, 250 mg 12 tunnin välein (n = 369)†		
	Keskiarvo (keski- hajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)	P-arvo	Keskiarvo (keski- hajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)	P-arvo
Lähtötilanteen ppFEV ₁ -arvo ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
ppFEV ₁ -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (prosenttipistettä)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoriin, 250 mg 12 tunnin välein (n = 176)**			lumakaftori, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftori, 250 mg 12 tunnin välein (n = 369)†		
	Keskiarvo (keski- hajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)	P-arvo	Keskiarvo (keski- hajonta)	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)	P-arvo
ppFEV ₁ -arvon suhteellinen muutos lähtötilanteesta (%)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (kg/m ²)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	<0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	<0,0001
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	<0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	<0,0001
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos (pistettä)						
Jatkotutkimuksen viikko 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	<0,0001
Jatkotutkimuksen viikko 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoriin, 250 mg 12 tunnin välein (n = 176)**			lumakaftori, 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftori, 250 mg 12 tunnin välein (n = 369)†		
	Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)			Least squares -keskiarvot (95 %:n luottamus- väli)		
	Keskiarvo (keski- hajonta)	P-arvo		Keskiarvo (keski- hajonta)	P-arvo	
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (tapahtumaa) ** † ***						
Tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)		
Sairaalahoitoa vaativien tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)		
Laskimonsisäistä antibioottihoidoa vaativien tapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli) (esiintyvyys 48 viikkoa kohden)	0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)		

* Yhteensä 82 % (421 tutkimukseen soveltuvasta 516:sta potilaasta) osallistui tutkimukseen 72 viikon ajan; 42 % osallistui 96 viikon ajan. Suurin osa potilaista lopetti osallistumisen muista kuin turvallisuuteen liittyvistä syistä.

** Potilailla, jotka siirtyivät tutkimuksista 1 ja 2 (ryhmä, joka siirtyi lumelääkehoidosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon), kokonaisaltistus oli enintään 96 viikkoa. Annostus lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein saavassa ryhmässä vastaa suositeltua annostusta.

*** Tapahtumien esiintyvyys potilasvuotta kohden vuotuistettiin 48 viikoksi.

† Potilailla, jotka siirtyivät tutkimuksista 1 ja 2 (ryhmä, joka siirtyi lumakaftori-/ivakaftorihoitosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon), kokonaisaltistus oli enintään 120 viikkoa. Annostus lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein saavassa ryhmässä vastaa suositeltua annostusta.

‡ Ryhmässä, joka siirtyi lumelääkehoidosta lumakaftori-/ivakaftorihoitoon (lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein), lähtötilanne oli tutkimuksen 3 lähtötilanne. Ryhmässä, joka sai lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein, lähtötilanne oli tutkimuksen 1 ja 2 lähtötilanne.

Tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Tutkimus 4 oli monikeskuksinen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu faasin 2 tutkimus, johon osallistui 125 vähintään 18-vuotiaasta kystistä fibroosia sairastavaa potilasta, joiden ppFEV₁-arvo oli 40–90 ja joilla oli F508del-mutaatio yhdessä alleelissa ja toisessa alleelissa mutaatio, jonka ennustetaan johtavan CFTR:n tuotannon puutteeseen tai CFTR-proteiiniin, joka ei reagoi ivakaftoriin *in vitro*.

Potilaat saivat joko lumakaftoria/ivakaftoria (n = 62) tai lumelääkettä (n = 63) omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitonsa lisäksi. Ensisijainen päätetapahtuma oli keuhkojen toiminnan parantuminen, joka mitattiin ppFEV₁-arvon keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta vuorokautena 56. Lumakaftori-/ivakaftorihoito ei parantanut ppFEV₁-arvoa merkitsevästi suhteessa lumelääkkeeseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen (hoitoero 0,60 [P = 0,5978]), eikä merkittävää parannusta tapahtunut myöskään painoindeksissä tai painossa (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset 6–11-vuotiailla, kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen

Tutkimus 7 oli lumekontrolloitu, 24 viikon pituinen faasin 3 kliininen tutkimus, johon osallistui 204 kystistä fibroosia sairastavaa 6–11-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 8,8 vuotta). Tutkimuksessa 7 arvioitiin potilaita, joiden keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI_{2.5}) ensimmäisellä

seulontakäynnillä oli $\geq 7,5$ (keskimääräinen lähtötilanteen $LCI_{2,5}$ -arvo 10,28 [vaihteluväli: 6,55–16,38]) ja $ppFEV_1$ -arvo seulonnassa ≥ 70 (keskimääräinen lähtötilanteen $ppFEV_1$ -arvo 89,8 [vaihteluväli: 48,6–119,6]). Potilaat saivat joko lumakaftoria 200 mg / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein (n = 103) tai lumelääkettä (n = 101) omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa lisäksi. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli vähintään 2 poikkeavaa maksan toimintakokeiden tulosta (ALAT, ASAT, AFOS, GGT ≥ 3 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi, ALAT tai ASAT >5 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi tai kokonaisbilirubiini >2 kertaa normaalialueen ylärajaa suurempi).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli $LCI_{2,5}$ -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta päivänä 15 sekä viikoilla 4 ja 24 (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset), painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä. Nämä tulokset on esitetty taulukossa 7:

Taulukko 7: Yhteenveto tutkimuksen 7 ensisijaisesta päätetapahtumasta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista

		Lumelääke (n = 101)	LUM 200 mg / IVA 250 mg 12 h:n välein (n = 103)
Ensisijainen päätetapahtuma			
Keuhkojen tuuletusta mittaavan indeksin ($LCI_{2,5}$) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24	Hoitoero	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Ryhmänsisäinen muutos	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat*			
Painoindeksin absoluuttinen muutos viikolla 24 (kg/m^2)	Hoitoero	–	0,11 (P = 0,2522)
	Ryhmänsisäinen muutos	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos viikon 24 loppuun mennessä (pistettä)	Hoitoero	–	2,5 (P = 0,0628)
	Ryhmänsisäinen muutos	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Tutkimuksessa oli keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia sekä muita toissijaisia päätetapahtumia.

$ppFEV_1$ -arvo arvioitiin kliinisesti merkityksellisenä muuna toissijaisena päätetapahtumana. Lumakaftoria/ivakaftoria saaneilla potilailla hoitoero $ppFEV_1$ -arvon absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikolla 24 oli 2,4 (P = 0,0182).

Kystistä fibroosia sairastavat, iältään vähintään 6-vuotiaat potilaat tutkimuksista 6 ja 7 otettiin mukaan faasin 3 jatko- ja monikeskustutkimukseen (tutkimus 9). Tämän jatkotutkimuksen tarkoituksena oli arvioida pitkäaikaisen lumakaftori-/ivakaftorihoidon turvallisuutta ja tehoa. Niistä 262:sta potilaasta, jotka saivat mitä tahansa hoitoa tutkimuksessa 6 tai 7, 239:lle potilaalle (91 %) annettiin annos ja he saivat aktiivista hoitoa (6 – <12-vuotiaat potilaat saivat lumakaftoria 200 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein; ≥ 12 -vuotiaat potilaat saivat lumakaftoria 400 mg 12 tunnin välein / ivakaftoria 250 mg 12 tunnin välein) jatkotutkimuksessa lisäksi enintään 96 viikon ajan (eli yhteensä enintään 120 viikon ajan) (ks. kohta 4.8). Toissijaiset tehon tulokset ja keuhko-oireiden pahentumistapahtumien lukumäärä potilasvuotta kohden on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Lumakaftorin/ivakaftorin pitkäaikainen vaikutus tutkimuksessa 9

Lähtötilanne ja päätetapahtuma	Vaihto lumelääkkeestä lumakaftoriin/ivakaftoriin (n = 96)*	Lumakaftori / ivakaftori – lumakaftori / ivakaftori (n = 143)*
	Least squares -keskiarvo (keskihajonta) n = 101	Least squares -keskiarvo (keskihajonta) n = 128
Lähtötilanteen LCI _{2.5} †	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
LCI -arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 2.5		
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101	n = 161
Lähtötilanteen painoindeksi (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Painoindeksin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (kg/m ²)		
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78	n = 135
CFQ-R-kyselyn lähtötilanteen hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)‡	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärän absoluuttinen muutos (pistettä)		
Jatkotutkimuksen viikko 96	(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä (tapahtumaa) (tutkimukset 7 FAS ja ROS)†		
Tapahtuminen lukumäärä potilasvuotta kohden (95 %:n luottamusväli)	n = 96 0,30 (0,21, 0,43)	n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

*Lumelääkettä tutkimuksessa 7 saaneet potilaat (n = 96), jotka siirrettiin saamaan aktiivista lumakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkotutkimuksessa (lumelääke-lumakaftori/ivakaftori). Potilaat, jotka saivat lumakaftori-/ivakaftorihoitoa joko kantatutkimuksessa [tutkimus 6 (n = 49) tai tutkimuksessa 7 (n = 94)] ja jatkoivat aktiivista lumakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkovaiheessa (lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori).

‡Lähtötilanne molemmille ryhmille (lumelääke-lumakaftori/ivakaftori ja lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori) oli tutkimuksen 6 ja tutkimuksen 7 (kantatutkimus) lähtötilanne, ja vastaava ”n” tarkoittaa kantatutkimuksessa määritettyä analyysia.

**Keuhkojen tuuletusta mittaavan indeksin (LCI) osatutkimukseen osallistui 117 potilasta ryhmässä lumakaftori/ivakaftori-lumakaftori/ivakaftori ja 96 potilasta ryhmässä lumelääke-lumakaftori/ivakaftori.

†FAS = koko analyysiryhmä (n = 103) kattaa potilaat, jotka saivat lumakaftoria/ivakaftoria tutkimuksissa 7 ja 9, ja joita arvioitiin lumakaftorin/ivakaftorin osalta koko kumulatiivisen tutkimusajanjakson ajan; ROS = jatkotutkimusryhmä (n = 96) kattaa potilaat, jotka saivat lumelääkettä tutkimuksessa 7 ja lumakaftoria/ivakaftoria tutkimuksessa 9, ja joita arvioitiin meneillään olevan tutkimusajanjakson kuluessa tutkimuksessa 9.

Tutkimus 8: Turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioiva tutkimus 2–5-vuotiailla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka ovat homotsygoottisia CFTR-geenin F508del-mutaation suhteen
Tutkimuksessa 8 arvioitiin 60:tä seulontavaiheessa 2–5-vuotiaista potilasta (lähtötilanteen keski-ikä 3,7 vuotta). Potilaille annettiin ruokaan sekoitettuja rakeita 12 tunnin välein 24 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitojensa lisäksi. Seulontavaiheessa alle 14 kg painaneiden potilaiden (n = 19) annos oli 100 mg lumakaftoria / 125 mg ivakaftoria ja seulontavaiheessa vähintään 14 kg painaneiden potilaiden (n = 41) annos 150 mg lumakaftoria / 188 mg ivakaftoria.

Lääkkeettömän vasteen arvioimiseksi potilaat kävivät seurantakäynnillä 2 viikon pituisen lääkityskatkon jälkeen.

Toissijaisia päätetapahtumia olivat hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja hien kloridin absoluuttinen muutos viikolta 24 viikolle 26 (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset) sekä taulukossa 9 luetellut päätetapahtumat. Näiden muutosten suuruuden kliinistä merkitystä 2–5-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille pidempiaikaisessa hoidossa ei ole varmistettu.

Taulukko 9: Yhteenveto tutkimuksen 8 toissijaisista päätetapahtumista

Toissijaiset päätetapahtumat*	LUM/IVA
Painoindeksin (BMI) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	n = 57 0,27 95 %:n luottamusväli: 0,07, 0,47; P = 0,0091
Iän mukaisen painoindeksin z-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	n = 57 0,29 95 %:n luottamusväli: 0,14, 0,45; P = 0,0003
Painon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (kg)	n = 57 1,4 95 %:n luottamusväli: 1,2, 1,7; P < 0,0001
Iän mukaisen painon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	n = 57 0,26 95 %:n luottamusväli: 0,15, 0,38; P < 0,0001
Pituuden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (cm)	n = 57 3,6 95 %:n luottamusväli: 3,3, 3,9; P < 0,0001
Iän mukaisen pituuden z-pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	n = 57 0,09 95 %:n luottamusväli: 0,02, 0,15; P = 0,0104
Ulosteen elastaasi 1 -arvon (FE-1) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (µg/g)**	n = 35 52,6 95 %:n luottamusväli: 22,5, 82,7; P = 0,0012
Keuhkojen tuuletusta mittaava indeksi (LCI _{2.5})	n = 17 -0,58 95 %:n luottamusväli: -1,17, 0,02; P = 0,0559

Huom: Taulukon P-arvot ovat nimellisiä.

* Lueteltujen päätetapahtumien osalta absoluuttisella muutoksella lähtötilanteesta tarkoitetaan keskimääräistä absoluuttista muutosta lähtötilanteesta viikolla 24.

** Kaikilla potilailla oli lähtötilanteessa haiman vajaatoiminta. Kolme niistä 48:sta potilaasta, joiden lähtötilanteen ulosteen elastaasi 1 -arvo oli <100 µg/g, oli saavuttanut arvon ≥200 µg/g viikolla 24.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Orkambi-valmisteen käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Altistus lumakaftorille (AUC) on noin kaksi kertaa suurempi terveillä aikuisilla koehenkilöillä verrattuna altistukseen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Altistus ivakaftorille on samankaltainen terveillä aikuisilla koehenkilöillä ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kahdesti vuorokaudessa annettaessa lumakaftorin ja ivakaftorin vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin terveillä koehenkilöillä noin 7 vuorokauden hoidon jälkeen. Lumakaftorin kumulaatiokerroin oli noin 1,9. Altistus ivakaftorille vakaassa tilassa on pienempi kuin vuorokautena 1, mikä johtuu lumakaftorin CYP3A:ta indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5).

Kun 400 mg lumakaftoria / 250 mg ivakaftoria annettiin aterian yhteydessä suun kautta 12 tunnin välein, keskimääräinen (\pm SD) vakaan tilan AUC_{0-12h} - ja C_{max} -arvo olivat lumakaftorilla 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja ivakaftorilla 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kun pelkkää ivakaftoria annettiin 150 mg aterian yhteydessä suun kautta 12 tunnin välein, keskimääräinen (\pm SD) vakaan tilan AUC_{0-12h} - ja C_{max} -arvo olivat 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Imeytyminen

Useita lumakaftoriannoksia suun kautta annettaessa altistus lumakaftorille lisääntyi yleensä suhteessa annokseen annosvälillä 50–1 000 mg 24 tunnin välein. Rasvaa sisältävän ruoan kanssa annettaessa altistus lumakaftorille lisääntyi noin 2,0-kertaisesti paastotilaan verrattuna. Lumakaftorin t_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 tuntia (2,0, 9,0) ravitussa tilassa.

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta useina annoksina yhdessä lumakaftorin kanssa, altistus ivakaftorille lisääntyi yleensä suhteessa annokseen annosvälillä 150–250 mg 12 tunnin välein. Altistus ivakaftorille yhdessä lumakaftorin kanssa annettuna lisääntyi noin kolminkertaisesti rasvaa sisältävän ruoan kanssa annettaessa terveillä vapaaehtoisilla. Näin ollen lumakaftori/ivakaftori tulee antaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Ivakaftorin t_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 tuntia (2,0, 6,0) ravitussa tilassa.

Jakautuminen

Lumakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, etupäässä albumiiniin. Kun kystistä fibroosia sairastaville potilaille annettiin aterian yhteydessä suun kautta 400 mg 12 tunnin välein, tyypillisten näennäisten jakautumistilavuuksien keskustilassa ja perifeerisessä tilassa (variaatiokerroin prosenttiosuutena [CV]) arvioitiin olevan 23,5 l (48,7 %) ja 33,3 l (30,5 %).

Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, etupäässä happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Kun ivakaftoria annettiin 250 mg suun kautta 12 tunnin välein yhdessä lumakaftorin kanssa, tyypillisten näennäisten jakautumistilavuuksien keskustilassa ja perifeerisessä tilassa (CV) arvioitiin olevan 95,0 l (53,9 %) ja 201 l (26,6 %).

In vitro -tutkimukset osoittavat lumakaftorin olevan rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti.

Biotransformaatio

Lumakaftori ei metaboloitu voimakkaasti ihmisillä; suurin osa lumakaftorista erittyy muuttumattomana ulosteeseen. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että lumakaftori metaboloituu pääasiassa hapettumalla ja glukuronidoitumalla.

Ivakaftori metaboloituu voimakkaasti ihmisillä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A-välitteisesti. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisillä. M1-metaboliitti vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-metaboliitti vastaa teholtaan alle 1/50 ivakaftorista, ja sitä ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

Eliminaatio

Suun kautta annettaessa suurin osa lumakaftorista (51 %) erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Lumakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkeaineena oli vähäistä. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 26 tuntia. Lumakaftorin tyypillisen näennäisen puhdistuman (CL/F) (CV) arvioitiin olevan 2,38 l/h (29,4 %) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Pelkkää ivakaftoria suun kautta annettaessa suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyy ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkeaineena oli vähäistä. Terveillä koehenkilöillä ivakaftorin puoliintumisaika lumakaftorin kanssa annettuna on noin 9 tuntia. Ivakaftorin tyypillisen näennäisen puhdistuman (CL/F) (CV) lumakaftorin kanssa annettuna arvioitiin olevan 25,1 l/h (40,5 %) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Useiden lumakaftori-/ivakaftoriannosten antaminen 10 vuorokauden ajan keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville koehenkilöille (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) lisäsi altistusta terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin koehenkilöihin verrattuna (AUC_{0-12h}-arvo oli noin 50 % suurempi ja C_{max}-arvo noin 30 % suurempi). Lievän maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka A, pistemäärä 5–6) vaikutusta lumakaftorin farmakokineetiikkaan samanaikaisessa annossa ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu, mutta altistuksen odotetaan lisääntyvän alle 50 %:lla.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) koskevia tutkimuksia ei ole tehty, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Lumakaftoria/ivakaftoria koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Pelkästään lumakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa lumakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsaan oli minimaalista (vain 8,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta, ja siitä 0,18 % muuttumattomana kanta-aineena). Pelkästään ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsaan oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Puhdistumaa ja kreatiniinin puhdistumaa koskeva populaatiofarmakokineettinen analyysi ei anna viitteitä trendistä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Lumakaftorin/ivakaftorin turvallisuutta ja tehoa 65 vuoden ikäisten tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa ei ole arvioitu.

Sukupuoli

Sukupuolen vaikutusta lumakaftorin farmakokineetiikkaan arvioitiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä lumakaftorin ja ivakaftorin samanaikaista antoa koskevien kliinisten tutkimusten tiedoista. Tulokset eivät viitanneet kliinisesti merkittävään eroon lumakaftorin ja ivakaftorin farmakokineettisissä parametreissa miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella altistukset ovat samankaltaisia aikuisilla ja pediatriassa potilailla. Altistukset on esitetty taulukossa 10:

Taulukko 10: Keskimääräinen (SD) lumakaftori- ja ivakaftoriantistutus ikäryhmän mukaan

Ikäryhmä	Annos	Keskimääräinen lumakaftorin (SD) AUC_{ss} (µg/ml*h)	Keskimääräinen ivakaftorin (SD) AUC_{ss} (µg/ml*h)
2–5-vuotiaat potilaat, joiden paino on <14 kg	lumakaftori 100 mg / ivakaftori 125 mg -annospussi 12 tunnin välein	180 (45,5)	5,92 (4,61)
2–5-vuotiaat potilaat, joiden paino on ≥ 14 kg	lumakaftori 150 mg / ivakaftori 188 mg -annospussi 12 tunnin välein	217 (48,6)	5,90 (1,93)
6–11-vuotiaat potilaat	lumakaftori 200 mg / ivakaftori 250 mg 12 tunnin välein	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12–<18-vuotiaat potilaat	lumakaftori 400 mg / ivakaftori 250 mg 12 tunnin välein	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lumakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Erillisiä lumakaftorin valotoksisuutta arvioivia tutkimuksia ei ole tehty; saatavilla olevat ei-kliiniset ja kliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa valotoksisuuteen.

Ivakaftori

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän ivakaftoriannostuksen Orkambi-valmisteena annettaessa niin huomattavasti (>25-kertaisesti hiirillä, >45-kertaisesti rotilla ja >35-kertaisesti koirilla), että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Farmakologinen turvallisuus

Ivakaftorilla oli pitoisuudesta riippuvainen estävä vaikutus hERG (human ether-à-go-go related gene) -geenin häntävirtoihin; IC₁₅-arvo oli 5,5 µM. Ivakaftorin C_{max}-arvo lumakaftorin/ivakaftorin terapeuttisella annoksella on 1,5 µM. Ivakaftorin ei kuitenkaan havaittu aiheuttavan QT-ajan pidentymistä telemetriatutkimuksessa, jossa koirille annettiin enintään 60 mg/kg:n kerta-annoksia, eikä EKG-mittauksissa toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa, joissa koirille annettiin 60 mg/kg/vrk:n annoksia enintään 1 vuoden ajan (C_{max} 365 vuorokauden jälkeen = 36,2–47,6 µM). Ivakaftori kohotti koirien verenpaineparametrejä tilapäisesti suhteessa annokseen suun kautta annettuina enintään 60 mg/kg:n kerta-annoksina (ks. kohta 5.1).

Raskaus ja hedelmällisyys

Ivakaftori ei ollut teratogeeninen, kun sitä annettiin suun kautta tiineille rotille ja kaniineille sikiön organogeneesin aikana annoksina, jotka vastasivat 7-kertaista (altistus ivakaftorille ja metaboliiteille) ja 46-kertaista ihmisen altistusta ivakaftorille terapeuttisella lumakaftori-/ivakaftoriannoksella. Emolle toksisina annoksina rotilla ivakaftori aiheutti sikiöiden painon alentumista, kaulakylkiluiden variaatioiden, hypoplastisten kylkiluiden ja aaltoilevien kylkiluiden esiintyvyyden lisääntymistä sekä rintalastan poikkeavuuksia mukaan lukien fuusioitumista. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Ivakaftori huononsi hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaavia indeksejä uros- ja naarasrotilla 200 mg/kg/vrk:n annoksilla (altistukset vastaavat uroksilla noin 11-kertaista ja naarailla noin 7-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteen ivakaftorikomponentin

enimmäisannoksella, ja ne perustuvat ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin rotilla tehdyn 6 kuukautta kestäneen toistuvan annoksen toksisuutta koskevan tutkimuksen vuorokautena 90 altistuksella 150 mg/kg/vrk sekä rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevan pilottitutkimuksen tiineysvuorokauden 17 altistuksella). Naaraat saivat ivakaftoria ennen tiineyttä ja tiineyden alkuvaiheessa. Vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin ei havaittu ≤ 100 mg/kg/vrk:n annoksilla (altistukset vastaavat uroksilla noin 8-kertaista ja naarailla noin 5-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteeseen ivakaftorikomponentin enimmäisannoksella, ja ne perustuvat ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin rotilla tehdyn 6 kuukautta kestäneen toistuvan annoksen toksisuutta koskevan tutkimuksen vuorokautena 90 altistuksella 100 mg/kg/vrk sekä rottien alkioiden ja sikiöiden kehitystä koskevan tutkimuksen tiineysvuorokauden 17 altistuksella). Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Peri- ja postnataalin kehitys

Ivakaftori ei aiheuttanut kehityshäiriöitä, kun tiineille rotille annettiin suun kautta 100 mg/kg/vrk tiineydestä poikasten vieroitukseen asti (altistus vastaa noin 4-kertaista altistusta ihmiselle suositellulla Orkambi-valmisteeseen ivakaftorikomponentin enimmäisannoksella, ja se perustuu ivakaftorin ja sen metaboliittien yhteenlaskettuihin AUC-arvoihin). Yli 100 mg/kg/vrk:n annoksilla eloonjääntä ja imetystä mittaavat indeksit olivat 92 % ja 98 % vertailuarvoista, ja nämä annokset johtivat poikasten painon alentumiseen.

Nuoret eläimet

Nuorilla rotilla havaittiin kaihia, kun niille oli annettu ivakaftoria annoksina, jotka vastasivat 0,32-kertaista ihmiselle suositeltua enimmäisannosta mitattuna systeemisenä altistuksena ivakaftorille ja sen metaboliiteille lumakaftorin kanssa, Orkambi-valmisteena annettaessa. Kaihia ei havaittu sellaisten rottaemojen sikiöillä, joita oli hoidettu sikiön organogeneesin aikana, rotanpoikasilla, jotka olivat ennen vieroitusta altistuneet jossain määrin rintamaidon kautta, tai ivakaftorilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Lumakaftori ja ivakaftori

Toistuvan annoksen toksisuutta koskevat tutkimukset, joissa lumakaftoria ja ivakaftoria annettiin yhdessä, eivät viitanneet erityiseen additiivisen ja/tai synergisen toksisuuden vaaraan ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosiasetaattisuktsinaatti
Povidoni (K30)
Natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Seoksen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan sekoittamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Orkambi-rakeet on pakattu foliolaminaatista [biaksiaalisesti suunnattu polyeteenitereftalaatti/polyeteeni/folio/polyeteeni (BoPET/PE/folio/PE)] valmistettuun annospussiin.

Pakkauskoko on 56 (4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14) annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

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 (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen 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 lääkevalmisteen 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).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä:**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus (PASS) Hakijan tulee suorittaa kystistä fibroosia sairastaville potilaille lumakaftoria/ivakaftoria koskeva 5 vuoden pituinen havainnointitutkimus, johon sisältyvät myös mikrobiologiset ja kliiniset päätetapahtumat (esim. pahentumiset), hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti. Hakijan tulee toimittaa vuosittaiset analyysit joulukuusta 2017 joulukuuhun 2020 sekä lopullinen kliininen tutkimusraportti (CSR) joulukuuhun 2021 mennessä.	Lopullinen kliininen tutkimusraportti (CSR): Joulukuu 2021
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES) Hakijan tulee sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti suorittaa pitkäaikaista tehoa koskeva tutkimus, jossa verrataan sairauden etenemistä kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla, jotka ovat homotsygoottisia <i>CFTR</i> -geenin <i>F508del</i> -mutaation suhteen ja jotka ovat iältään 2–5-vuotiaita Orkambi-hoitoa aloitettaessa, sekä sairauden etenemistä vastaavassa, rinnakkaisessa vertailuryhmässä, joka koostuu kystistä fibroosia sairastavista lapsista, jotka eivät ole koskaan saaneet Orkambi-hoitoa, pitkittäisen historiallisen vertailuryhmän lisäksi.	Välianalyysi: Joulukuu 2022 Lopullinen raportti: Joulukuu 2025

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (RASIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

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

112 tablettia (4 pakkausta, joissa kussakin 28 tablettia).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**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/1/15/1059/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Orkambi 100/125 tabletti

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**SISÄPAKKAUS (RASIA)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

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

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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/1/15/1059/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti
lumacaftor/ivacaftor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu

Ilta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (RASIA) - YKSITTÄISPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

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

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1059/003 28 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Orkambi 200/125

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (RASIA) - MONIPAKKAUS - BLUE BOX -TEKSTI****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

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

Monipakkaus: 112 (4 pakkausta, joissa kussakin 28) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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/1/15/1059/001 112 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa kussakin 28 tablettia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Orkambi 200/125

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (RASIA)**

EI BLUE BOX -TEKSTIÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

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

28 tablettia
Osa monipakkausta; ei erikseen myyntiin

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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/1/15/1059/001 112 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti
lumacaftor/ivacaftor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Aamu

Ilta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

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

rakeet

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Avaa nostamalla tästä

**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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1059/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Orkambi 100/125 rakeet

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KUORI ANNOSPUSSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet

14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttöohje

- Tavanomainen annos: Ota **yksi annospussi** ORKAMBI-rakeita **12 tunnin välein**.
- Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan. Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Aamu

Ilta

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1059/006

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet
lumacaftor/ivacaftor

Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria.

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

rakeet

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Avaa nostamalla tästä

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/1/15/1059/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Orkambi 150/188

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KUORI ANNOSPUSSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi
lumacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

rakeet

14 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Käyttöohje

- Tavanomainen annos: Ota **yksi annospussi** ORKAMBI-rakeita **12 tunnin välein**.
- Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan. Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Aamu

Ilta

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1059/007

13. ERÄNUMERO

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet
lumacaftor/ivacaftor

Suun kautta

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
lumakaftori/ivakaftori

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

1. Mitä Orkambi on ja mihin sitä käytetään

Orkambi sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, lumakaftoria ja ivakaftoria. Se on lääke, jota käytetään kystisen fibroosin (CF) pitkäaikaiseen hoitoon vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on *F508del*-mutaatioksi kutsuttu muutos CFTR-proteiinin geenissä (*CFTR*-geeni). CFTR-proteiinilla (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) on tärkeä rooli keuhkojen limanerityksen säätelyssä. Henkilöt, joilla on tämä mutaatio, tuottavat poikkeavaa CFTR-proteiinia. Soluissa on kaksi *CFTR*-geenin kopiota; Orkambi-valmistetta käytetään potilaille, joiden kummassakin kopiassa on *F508del*-mutaatio (homotsygooteille).

Lumakaftori ja ivakaftori yhdessä parantavat poikkeavan CFTR-proteiinin toimintaa. Lumakaftori lisää saatavilla olevan CFTR-proteiinin määrää, ja ivakaftori auttaa poikkeavaa proteiinia toimimaan normaalin.

Orkambi saattaa helpottaa hengittämistäsi parantamalla keuhkojesi toimintaa. Saatat myös huomata, että painosi nousee helpommin.

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

Älä ota Orkambi-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Orkambi-valmistetta.

Orkambi-valmistetta ei pidä käyttää muille kuin sellaisille potilaille, **joilla on kaksi CFTR-geenin F508del-mutaatiokopiota**.

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Orkambi-valmistetta, jos sinulle on kerrottu, että sinulla on **maksa- tai munuaissairaus**, sillä lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa Orkambi-annostasi.

Joillakin Orkambi-valmistetta saavilla henkilöillä on yleisesti havaittu maksan toimintaa selvittävien verikokeiden poikkeavia tuloksia. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:

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

Lääkärin pitää seurata maksasi toimintaa verikokeiden avulla, ennen kuin aloitat Orkambi-valmisteen ottamisen ja kun otat Orkambi-valmistetta, etenkin ensimmäisen vuoden aikana.

Hengityselinoireita, kuten **hengenahdistusta, puristuksen tunnetta rinnassa tai hengitysteiden ahtautumista**, on todettu potilailla Orkambi-hoidon alussa, etenkin potilailla, joiden keuhkot toimivat huonosti. Jos keuhkosi toimivat huonosti, lääkäri saattaa tarkkailla sinua tavallista tiiviimmin Orkambi-hoidon alussa.

Joillakin Orkambi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **verenpaineen kohoamista**. Lääkäri saattaa tarkkailla verenpainettasi Orkambi-hoidon aikana.

Silmän mykiön poikkeavuutta (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin Orkambi-hoitoa ja pelkkää ivakaftorihoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla (ivakaftori on toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista). Lääkäri saattaa tehdä sinulle silmätarkastuksia ennen Orkambi-hoitoa ja sen aikana.

Orkambi-valmistetta ei suositella potilaille, joille on tehty **elinsiirto**.

Alle 6-vuotiaat lapset

Orkambi-tabletteja ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille. Tätä lääkettä on saatavissa toisessa lääkemudossa (rakeet, annospussi), joka sopii paremmin alle 6-vuotiaille lapsille; kysy tästä lääkemudosta lääkäriltä tai apteekista.

Muut lääkevalmisteet ja Orkambi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Antibiootit (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon), esimerkiksi: telitromysiini, klaritromysiini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, erytromysiini
- Antikonvulsantit (käytetään kouristuskohtausten [epileptisten kohtausten] hoitoon), esimerkiksi: fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini

- Bentsodiatsepiinit (käytetään mm. ahdistuksen, unettomuuden ja kiihtyneisyyden hoitoon), esimerkiksi:
midatsolaami, triatsolaami
- Sienilääkkeet (käytetään sieni-infektioiden hoitoon), esimerkiksi:
flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
- Immunosuppressantit (käytetään elinsiirtojen jälkeen), esimerkiksi:
siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi
- Rohdosvalmisteet, esimerkiksi:
mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- Allergialääkkeet (käytetään allergioiden ja/tai astman hoitoon), esimerkiksi:
montelukasti, feksofenadiini
- Masennuslääkkeet (käytetään masennuksen hoitoon), esimerkiksi:
sitalopraami, essitalopraami, sertraliini, bupropioni
- Tulehduskipulääkkeet (käytetään tulehduksen hoitoon), esimerkiksi:
ibuprofeeni
- H2-salpaajat (käytetään mahan liikkahappoisuuden vähentämiseen), esimerkiksi:
ranitidiini
- Sydänglykosidit (käytetään lievän ja keskivaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan sekä eteisvärinäksi kutsutun sydämen rytmihäiriön hoitoon), esimerkiksi:
digoksiini
- Antikoagulantit (käytetään verihyytymien syntymisen ja kasvamisen ehkäisyyn veressä ja verisuonissa), esimerkiksi:
varfariini, dabigatraani
- Ehkäisylääkkeet (käytetään raskauden ehkäisyyn):
suun kautta annettavat, pistettävät ja ihon alle asennettavat ehkäisyvalmisteet sekä ehkäisylaastarit, jotka sisältävät etinyyliestradiolia, noretisteronia tai muita progestiineja. Nämä eivät ole luotettavia ehkäisymenetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti Orkambi-valmisteen kanssa.
- Kortikosteroidit (käytetään tulehduksen hoitoon):
metyyliprednisoloni, prednisoni
- Protonipumpun estäjät (käytetään ruokatorven refluksitaudin ja mahahaavojen hoitoon):
omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli
- Suun kautta otettavat veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet (käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon):
repaglinidi

Orkambi-valmistetta saavilla potilailla on ilmoitettu virtsanseulontakokeissa vääriä positiivisia tuloksia tetrahydrokannabinolia (THC, kannabiksen vaikuttava aine) testattaessa. Lääkäri saattaa pyytää toista testiä tulosten vahvistamiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Mikäli mahdollista, raskauden aikana voi olla

parempi välttää Orkambi-valmisteen käyttöä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä itsellesi ja lapsellesi on parhaaksi.

Ei tiedetä, kulkeutuuko lumakaftoria tai ivakaftoria ihmisen rintamaitoon. Jos suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Orkambi-valmisteen ottamista. Lääkäri päättää, suosittelee hän imetyksen lopettamista vai lumakaftori/ivakaftorihoidon lopettamista. Lääkäri ottaa huomioon imetyksestä lapselle koituvan hyödyn ja hoidosta sinulle koituvan hyödyn.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ivakaftoria saavilla potilailla on raportoitu huimausta. Ivakaftori on toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy huimausta, älä aja tai käytä koneita, ennen kuin oireet lakkaavat.

Jos lapsella esiintyy huimausta Orkambi-valmisteen ottamisen aikana, on suositeltavaa, ettei lapsi aja polkupyörällä tai tee muuta täyden huomiokyvyn vaativaa, ennen kuin oireet ovat menneet ohi.

Orkambi sisältää natriumia

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

3. Miten Orkambi-valmistetta otetaan

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

Suosittelut annos

Suosittelu annos vähintään 6-vuotiaille potilaille on kaksi tablettia aamulla ja kaksi tablettia illalla (12 tunnin välein), eli yhteensä neljä tablettia vuorokaudessa. Tabletit tulee ottaa rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Orkambi-tabletteja on eri vahvuisia eri ikäryhmille. Tarkista, että sinulle on annettu oikeita tabletteja (ks. alla oleva taulukko).

Ikä	Tabletit	Annos
6–11-vuotiaat	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tablettia aamulla 2 tablettia illalla
12-vuotiaat ja sitä vanhemmat	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tablettia aamulla 2 tablettia illalla

Voit aloittaa Orkambi-valmisteen ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

Jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää Orkambi-annostasi, sillä maksasi ei pysty käsittelemään Orkambi-valmistetta yhtä nopeasti kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali.

- **Keskivaikea maksan vajaatoiminta:** Annos saatetaan pienentää kahteen tablettiin aamulla ja yhteen tablettiin illalla.
- **Vaikea maksan vajaatoiminta:** Annos saatetaan pienentää yhteen tablettiin aamulla ja yhteen tablettiin illalla.

Antotapa

Orkambi otetaan suun kautta. Niele tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, halkaista tai liuotaa.

On tärkeää ottaa Orkambi rasvaa sisältävän ruoan kanssa, jotta elimistösi imeytyy oikea määrä lääkettä. Syö rasvaa sisältävä ateria tai välipala juuri ennen Orkambi-valmisteen ottamista tai heti sen jälkeen. CF-suosituksissa mainitut ateriat ja välipalat tai yleisissä ravintosuosituksissa mainitut ateriat

sisältävät riittävän määrän rasvaa. Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi ruoat, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunia. Esimerkkejä muista rasvaa sisältävistä ruoista ovat:

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

Jos otat enemmän Orkambi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

Jos unohdat ottaa Orkambi-valmistetta

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 6 tuntia, ota unohtunut annos rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Muussa tapauksessa odota seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneet tabletit.

Jos lopetat Orkambi-valmisteen oton

Jatka lääkkeen ottamista lääkärin määräämällä tavalla, vaikka olosi olisi hyvä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Orkambi-valmisteen ja pelkän ivakaftorin (toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista) käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla. Näitä vaikutuksia voi esiintyä Orkambi-valmisteen käytössä.

Orkambi-valmisteen vakavia haittavaikutuksia ovat maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen veressä, maksavaurio ja olemassa olevan vaikean maksasairauden pahentuminen. Maksan toiminnan heikentyminen voi johtaa kuolemaan. Nämä vakavat haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista oireista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- sekavuus
- virtsan tumma väri.

Muut haittavaikutukset

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

- limaa tuottava yskä
- nenän tukkoisuus
- hengenahdistus
- päänsärky
- vatsakipu (mahakipu)
- ripuli
- yskösten lisääntyminen
- pahoinvointi
- flunssa*

- huimaus*
- liman bakteerityyppien muutokset*.

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- puristuksen tunne rinnassa
- hengitysteiden ahtautuminen
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus*
- nenän tukkoisuus tai vuotaminen
- ylähengitystieinfektio
- kurkkukipu
- nielun punoitus*
- ihottuma
- ilmavaivat
- oksentelu
- kreatiini fosfokinaasiksi kutsutun entsyymin pitoisuuden kohoaminen veressä
- kohonneet maksaentsyymipitoisuudet (näkyvät verikokeessa)
- epäsäännölliset tai kivuliaat kuukautiset
- korvakipu, epämiellyttävät tunteet korvassa*
- korvien soiminen*
- punoitus korvan sisällä*
- sisäkorvan häiriö (heite- tai kiertohuimaus)*
- rintakivus*.

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

- poikkeavat kuukautiset, mukaan lukien kuukautisten poisjäänti tai harventuminen tai tavallista tiheämpi tai runsaampi kuukautisvuoto
- verenpaineen kohoaminen
- korvan tukkoisuus*
- rinnan tulehdus*
- rintojen suurentuminen miehillä*
- nännimuutokset tai nännikipu*.

*Haittavaikutusta esiintynyt pelkän ivakaftorin käytön yhteydessä.

Haittavaikutukset lapsilla

Lapsilla esiintyneet haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin aikuisilla ja nuorilla esiintyneet haittavaikutukset. Veren maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista on kuitenkin todettu useammin lapsilla kuin nuorilla ja 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. Orkambi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä rasiassa/läpipainopakauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orkambi sisältää

Vaikuttavat aineet ovat lumakaftori ja ivakaftori.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen ja Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosiasetaattisuksinaatti, povidoni (K30), natriumlauryylisulfaatti ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”Orkambi sisältää natriumia”).
- Tabletin päällyste: Polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, talkki, karmiini (E120), briljanttisininen FCF -alumiinilakka (E133) ja indigokarmiini-alumiinilakka (E132).
- Painomuste: Sellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli ja ammoniumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Orkambi 100 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Orkambi 100 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja (mitat 14 × 7,6 × 4,9 mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”1V125”.

Orkambi 100 mg/125 mg on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 112 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia).

Orkambi 200 mg/125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Orkambi 200 mg/125 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja (mitat 14 × 8,4 × 6,8 mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla musteella ”2V125”.

Orkambi 200 mg/125 mg on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 28 kalvopäällysteistä tablettia, ja monipakkauksissa, jotka sisältävät 112 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta, joissa kussakin 28 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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
BT63 5UA
Iso-Britannia

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.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi
Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi
lumakaftori/ivakaftori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista hättävistä vaikutuksista, joita lapsesi mahdollisesti saa. Ks. kohdan 4 lopusta, miten hättävistä vaikutuksista ilmoitetaan.

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Orkambi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Orkambi-valmistetta
3. Miten Orkambi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset hättävistä vaikutukset
5. Orkambi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Orkambi on ja mihin sitä käytetään

Orkambi sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, lumakaftoria ja ivakaftoria. Se on lääke, jota käytetään kystisen fibroosin (CF) pitkäaikaiseen hoitoon vähintään 2-vuotiaille potilaille, joilla on *F508del*-mutaatioksi kutsuttu muutos CFTR-proteiinin geenissä (*CFTR*-geeni). CFTR-proteiinilla (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) on tärkeä rooli keuhkojen limanerityksen säätelyssä. Henkilöt, joilla on tämä mutaatio, tuottavat poikkeavaa CFTR-proteiinia. Soluissa on kaksi *CFTR*-geenin kopiota; Orkambi-valmistetta käytetään potilaille, joiden kummassakin kopiassa on *F508del*-mutaatio (homotsygooteille).

Lumakaftori ja ivakaftori yhdessä parantavat poikkeavan CFTR-proteiinin toimintaa. Lumakaftori lisää saatavilla olevan CFTR-proteiinin määrää, ja ivakaftori auttaa poikkeavaa proteiinia toimimaan normaalin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Orkambi-valmistetta

Älä anna Orkambi-valmistetta lapsellesi

- jos lapsesi on allerginen lumakaftorille, ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa Orkambi-valmistetta.

Orkambi-valmistetta ei pidä käyttää muille kuin sellaisille potilaille, **joilla on kaksi *CFTR*-geenin *F508del*-mutaatiokopiota.**

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa Orkambi-valmistetta, jos sinulle on kerrottu, että lapsellasi on **maksa- tai munuaissairaus**, sillä lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa Orkambi-annosta.

Joillakin Orkambi-valmistetta saavilla henkilöillä on yleisesti havaittu maksan toimintaa selvittävien verikokeiden poikkeavia tuloksia. Kerro heti lapsesi lääkärille, jos lapsellasi esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:

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

Lääkärin pitää seurata lapsesi maksan toimintaa verikokeiden avulla, ennen kuin lapsesi aloittaa Orkambi-valmisteen ottamisen ja kun hän ottaa Orkambi-valmistetta, etenkin ensimmäisen vuoden aikana.

Hengityselinoireita, kuten **hengenahdistusta, puristuksen tunnetta rinnassa tai hengitysteiden ahtautumista**, on todettu potilailla Orkambi-hoidon alussa, etenkin potilailla, joiden keuhkot toimivat huonosti. Jos lapsesi keuhkot toimivat huonosti, lääkäri saattaa tarkkailla lastasi tavallista tiiviimmin Orkambi-hoidon alussa.

Joillakin Orkambi-hoitoa saavilla potilailla on havaittu **verenpaineen kohoamista**. Lääkäri saattaa tarkkailla lapsesi verenpainetta Orkambi-hoidon aikana.

Silmän mykiön poikkeavuutta (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin Orkambi-hoitoa ja pelkkää ivakaftorihoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla (ivakaftori on toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista).

Lääkäri saattaa tehdä lapsellesi silmätarkastuksia ennen Orkambi-hoitoa ja sen aikana.

Orkambi-valmistetta ei suositella potilaille, joille on tehty **elinsiirto**.

Alle 2-vuotiaat lapset

Ei tiedetä, onko Orkambi turvallinen ja tehokas alle 2-vuotiaille lapsille. Siksi Orkambi-valmistetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Orkambi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos lapsesi ottaa jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Antibiootit (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon), esimerkiksi: telitromysiini, klaritromysiini, rifampisiini, rifabutiini, rifapentiini, erytromysiini
- Antikonvulsantit (käytetään kouristuskohtausten [epileptisten kohtausten] hoitoon), esimerkiksi: fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini
- Bentsodiatsepiinit (käytetään mm. ahdistuksen, unettomuuden ja kiihtyneisyyden hoitoon), esimerkiksi: midatsolaami, triatsolaami

- Sienilääkkeet (käytetään sieni-infektioiden hoitoon), esimerkiksi: flukonatsoli, ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
- Immunosuppressantit (käytetään elinsiirtojen jälkeen), esimerkiksi: siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi
- Rohdosvalmisteet, esimerkiksi: mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- Allergialääkkeet (käytetään allergioiden ja/tai astman hoitoon), esimerkiksi: montelukasti, feksofenadiini
- Masennuslääkkeet (käytetään masennuksen hoitoon), esimerkiksi: sitalopraami, essitalopraami, sertraliini, bupropioni
- Tulehduskipulääkkeet (käytetään tulehduksen hoitoon), esimerkiksi: ibuprofeeni
- H₂-salpaajat (käytetään mahan liikkahapaisuuden vähentämiseen), esimerkiksi: ranitidiini
- Sydänglykosidit (käytetään lievän ja keskivaikean kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan sekä eteisvärinäksi kutsutun sydämen rytmihäiriön hoitoon), esimerkiksi: digoksiini
- Antikoagulantit (käytetään verihyytymien syntymisen ja kasvamisen ehkäisyyn veressä ja verisuonissa), esimerkiksi: varfariini, dabigatraani
- Ehkäisylääkkeet (käytetään raskauden ehkäisyyn): suun kautta annettavat, pistettävät ja ihon alle asennettavat ehkäisyvalmisteet sekä ehkäisylaastarit, jotka sisältävät etinyyliestradiolia, noretisteronia tai muita progestiineja. Nämä eivät ole luotettavia ehkäisymenetelmiä silloin, kun niitä käytetään samanaikaisesti Orkambi-valmisteen kanssa.
- Kortikosteroidit (käytetään tulehduksen hoitoon): metyyliiprednisoloni, prednisoni
- Protonipumpun estäjät (käytetään ruokatorven refluksitaudin ja mahahaavojen hoitoon): omepratsoli, esomepratsoli, lansopratsoli
- Suun kautta otettavat veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet (käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon): repaglinidi

Orkambi-valmistetta saavilla potilailla on ilmoitettu virtsanseulontakokeissa vääriä positiivisia tuloksia tetrahydrokannabinolia (THC, kannabiksen vaikuttava aine) testattaessa. Lapsesi lääkäri saattaa pyytää toista testiä tulosten vahvistamiseksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ivakaftoria saavilla potilailla on raportoitu huimausta. Ivakaftori on toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista ja se saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Jos lapsella esiintyy huimausta Orkambi-valmisteen ottamisen aikana, on suositeltavaa, ettei lapsi aja polkupyörällä tai tee muuta täyden huomiokyvyn vaativaa, ennen kuin oireet ovat menneet ohi.

Orkambi sisältää natriumia

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

3. Miten Orkambi-valmistetta otetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lapsesi lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lapsesi lääkäri päättää lapsellesi annettavasta oikeasta annoksesta. Lapsesi on jatkettava kaikkien muiden lääkkeidensä käyttämistä, ellei lääkäri määrää lopettamaan niiden käyttöä.

Suosittelut annos

Suosittelu annos vähintään 2-vuotiaille potilaille on annettu alla olevassa taulukossa. Orkambi pitää ottaa aamuisin ja iltaisin (12 tunnin välein) rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Orkambi-valmistetta on eri vahvuuksina lapsen iän ja painon mukaan. Tarkista, että lapsellesi on annettu oikea annos (alla).

Ikä ja paino	Valmiste	Annos
2–5 vuotta ja paino alle 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi	Yksi annospussi aamulla Yksi annospussi illalla
2–5 vuotta ja paino vähintään 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg, rakeet, annospussi	Yksi annospussi aamulla Yksi annospussi illalla

Jos lapsellasi on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, lapsesi lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää Orkambi-annosta, sillä lapsesi maksa ei pysty käsittelemään Orkambi-valmistetta yhtä nopeasti kuin lapsilla, joiden maksan toiminta on normaali.

- **Keskivaikea maksan vajaatoiminta:** Annosta saatetaan pienentää joka toinen päivä: kaksi annospussia yhtenä päivänä (aamulla ja illalla), yksi annospussi seuraavana päivänä (vain aamulla).
- **Vaikea maksan vajaatoiminta:** Annosta saatetaan pienentää yhteen annospussiin päivässä tai sitäkin harvemmin.

Antotapa

Orkambi otetaan suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Voit aloittaa Orkambi-valmisteen antamisen lapsellesi minä viikonpäivänä tahansa.

Orkambi-rakeiden antaminen lapsellesi:

- Pidä rakeiden annospussia siten, että katkoviiva on ylhäällä.
- Ravistele annospussia varovasti, jotta sen sisältö asettuu.
- Revi tai leikkaa annospussi auki katkoviivaa pitkin.
- Sekoita koko annospussin sisältö teelusikalliseen (5 ml:aan) lapsen iälle sopivaa pehmeää ruokaa tai nestettä. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Lapsen iälle sopivia pehmeitä ruokia tai nesteitä ovat esimerkiksi soseutetut hedelmät, maustettu jogurtti ja maito tai mehu.
- Anna sekoittamisen jälkeen seos lapsellesi välittömästi. Jos se ei ole mahdollista, anna se tunnin kuluessa sekoittamisesta. Huolehdi siitä, että seos nautitaan kokonaan ja välittömästi.
- Anna välittömästi ennen antoa tai heti annon jälkeen lapsellesi rasvapitoinen ateria tai välipala (alla on annettu joitakin esimerkkejä).

On tärkeää ottaa Orkambi rasvaa sisältävän ruoan kanssa, jotta elimistöön imeytyy oikea määrä lääkettä. CF-suosituksissa mainitut ateriat ja välipalat tai yleisissä ravintosuosituksissa mainitut ateriat sisältävät riittävän määrän rasvaa. Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi ruoat, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunia. Esimerkkejä muista rasvaa sisältävistä ruoista ovat:

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

Jos lapsesi ottaa enemmän Orkambi-valmistetta kuin hänen pitäisi

Kysy lapsesi lääkäriltä tai apteekista neuvoa. Jos mahdollista, ota lapsen lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi. Lapsellasi saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

Jos unohdat antaa Orkambi-valmistetta lapsellesi

Jos annoksen unohtumisesta on kulunut alle 6 tuntia, anna unohtunut annos rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Muussa tapauksessa odota seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen. Älä anna lapsellesi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtuneen annoksen.

Jos lopetat Orkambi-valmisteen antamisen lapsellesi

Anna Orkambi-valmistetta lapsellesi niin pitkään kuin lapsesi lääkäri suosittelee. Älä lopeta antamista, ellei lapsesi lääkäri neuvo tekemään niin. Jatka lääkkeen antamista lääkärin määräämällä tavalla, vaikka lapsesi olo olisi hyvä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Orkambi-valmisteen ja pelkän ivakaftorin (toinen Orkambi-valmisteen vaikuttavista aineista) käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu alla. Näitä vaikutuksia voi esiintyä Orkambi-valmisteen käytössä.

Orkambi-valmisteen vakavia haittavaikutuksia ovat maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen veressä, maksavaurio ja olemassa olevan vaikean maksasairauden pahentuminen. Maksan toiminnan heikentyminen voi johtaa kuolemaan. Nämä vakavat haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Kerro heti lapsesi lääkärille, jos lapsellasi ilmenee mitä tahansa seuraavista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- sekavuus
- virtsan tumma väri.

Muut haittavaikutukset

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

- limaa tuottava yskä
- nenän tukkoisuus
- hengenahdistus
- päänsärky

- vatsakipu (mahakipu)
- ripuli
- yskösten lisääntyminen
- pahoinvointi
- flunssa*
- huimaus*
- liman bakteerityyppien muutokset*.

Yleiset (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- puristuksen tunne rinnassa
- hengitysteiden ahtautuminen
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus*
- nenän tukkoisuus tai vuotaminen
- ylähengitystieinfektio
- kurkkukipu
- nielun punoitus*
- ihottuma
- ilmavaivat
- oksentelu
- kreatiinifosfokinaasiksi kutsutun entsyymin pitoisuuden kohoaminen veressä
- kohonnut maksaentsyymipitoisuudet (näkyvät verikokeessa)
- epäsäännölliset tai kivuliaat kuukautiset
- korvakipu, epämiellyttävät tunteet korvassa*
- korvien soiminen*
- punoitus korvan sisällä*
- sisäkorvan häiriö (heite- tai kiertohuimaus)*
- rintakivyt*.

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

- poikkeavat kuukautiset, mukaan lukien kuukautisten poisjäänti tai harventuminen tai tavallista tiheämpi tai runsaampi kuukautisvuoto
- verenpaineen kohoaminen
- korvan tukkoisuus*
- rinnan tulehdus*
- rintojen suurentuminen miehillä*
- nännimuutokset tai nännikipu*.

*Haittavaikutusta esiintynyt pelkän ivakaftorin käytön yhteydessä.

Haittavaikutukset lapsilla

Lapsilla esiintyneet haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin aikuisilla ja nuorilla esiintyneet haittavaikutukset. Veren maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista on kuitenkin todettu useammin lapsilla kuin nuorilla ja aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellesi ilmaantuvia haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkikihenkilökunnalle. 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. Orkambi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä rasiassa/annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Orkambi sisältää

Vaikuttavat aineet ovat lumakaftori ja ivakaftori.

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 100 mg lumakaftoria ja 125 mg ivakaftoria.

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 150 mg lumakaftoria ja 188 mg ivakaftoria.

Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosiasetaattisukinaatti, povidoni (K30) ja natriumlauryylisulfaatti (ks. kohta 2 ”Orkambi sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Orkambi 100 mg/125 mg rakeet, annospussi, ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Orkambi 150 mg/188 mg rakeet, annospussi, ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Rakeet ovat annospusseissa.

- Pakkauskoko on 56 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia).

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
BT63 5UA
Iso-Britannia

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.

Liite IV

Perusteet myyntiluvan yhdelle ylimääräiselle uudistamiselle

Perusteet myyntiluvan yhdelle ylimääräiselle uudistamiselle

Perustuen tietoihin, jotka ovat tulleet saataville alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että Orkambi-valmisteen hyöty-haittatasapaino on edelleen suotuisa, mutta että valmisteen turvallisuusprofiilia on seurattava tarkasti seuraavista syistä:

- Käynnissä on parhaillaan Orkambi-valmisteen PASS-tutkimus, jonka tavoitteena on arvioida lumakaftori-ivakaftorihoidon pitkäaikaista turvallisuutta kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Koska kyseessä on kategorian 1 tutkimus, jonka tuloksia pidetään keskeisinä hyöty-haittatasapainon kannalta, myyntiluvan toisen uudistamisen katsotaan olevan tarpeen.
- Altistustietoja ja markkinoille tulon jälkeisiä tietoja, jotka koskevat äskettäin hyväksyttyjä pediatria potilasryhmiä (6–12-vuotiaat ja 2–5-vuotiaat), on niukasti saatavilla.
- Myyntiluvan haltijan on määrä suorittaa PAES-tutkimus, jossa verrataan sairauden etenemistä kystistä fibroosia sairastavilla lapsilla, jotka ovat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja iältään 2–5-vuotiaita Orkambi-hoitoa aloitettaessa, sairauden etenemiseen kaltaistetussa, rinnakkaisessa vertailuryhmässä, jossa kystistä fibroosia sairastavat lapset eivät ole koskaan saaneet Orkambi-hoitoa, sekä pitkittäisessä historiallisessa vertailuryhmässä. Tämän tutkimuksen odotetaan vahvistavan Orkambi-hoidon vaikutuksen kliinisiin tuloksiin (mukaan lukien pitkäaikaiseen turvallisuuteen) ja sairauden etenemiseen ja antavan siten vahvistuksen tämänhetkisille tehoa ja turvallisuutta koskeville olettamuksille.

Orkambi-valmisteen rajallisen turvallisuusprofiiliin perusteella CHMP on näin ollen päättänyt, että myyntiluvan haltijan on toimitettava yksi ylimääräinen myyntiluvan uudistamishakemus 5 vuoden kuluttua.