

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lumakaftoori (*lumacaftorum*) ja 125 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lumakaftoori (*lumacaftorum*) ja 125 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad, ovaalsed tabletid (mõõtmed $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm), ühele küljele trükitud musta tindiga „1V125”.

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad, ovaalsed tabletid (mõõtmed $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm), ühele küljele trükitud musta tindiga „2V125”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orkambi tabletid on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Orkambi't võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit mutatsiooni *F508del* olemasolu kinnitamiseks tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) mõlemas alleelis.

Annustamine

Tabel 1. Annustamissoovitused 6-aastastele ja vanematele patsientidele

Vanus	Tugevus	Annus (iga 12 tunni järel)	
		Hommik	Õhtu
6 kuni < 12 aastat	lumakaftoor 100 mg / ivakaftoor 125 mg	2 tabletti	2 tabletti
12 aastat ja vanemad	lumakaftoor 200 mg / ivakaftoor 125 mg	2 tabletti	2 tabletti

Patsiendid võivad alustada ravi ükskõik millisel nädalapäeval.

Seda ravimit tuleb võtta koos rasvarikka toiduga. Vahetult enne või pärast annustamist tuleb süüa rasvarikas toidukord või eine (vt lõik 5.2).

Vahele jäänud annus

Kui vahele jäänud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi, tuleb ettenähtud annus võtta koos rasvarikka toiduga. Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendile anda juhis oodata järgmise ettenähtud annuseni. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

CYP3A inhibiitorite manustamise alustamisel Orkambi't kasutavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ravi alustamisel tuleb siiski tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel annust vähendada esimeseks ravinädalaks ühe tabletti ööpäevas, et võimaldada lumakaftoori toime algust tasakaalukontsentratsioonil. Pärast seda perioodi tuleb jätkata soovitatava ööpäevase annusega (vt tabel 2).

Tabel 2. Ravi alustamine tugevaid CYP3A inhibiitoreid võtvatel patsientidel

Vanus	Tugevus	1. ravinädal	Alates 2. Nädalast
6 kuni < 12 aastat	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg	1 tablett ööpäevas	Alates 8. päevast ja edaspidi tuleb annustada soovitatav ööpäevane annus
12 aastat ja vanemad	lumakaftoor 200 mg/ivakaftoor 125 mg		

Kui ravi katkestatakse rohkem kui üheks nädalaks ja seda alustatakse siis uuesti tugevatoimeliste CYP3A inhibiitorite kasutamise ajal, tuleb annust vähendada ravi uuesti alustamise esimeseks nädalaks ühe tabletti ööpäevas (vt tabel 2). Pärast seda perioodi tuleb jätkata soovitatava ööpäevase annusega (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) on soovitatav vähendada annust.

Ravimi kasutamise raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel kogemused puuduvad, kuid neil on eeldatav plasmakontsentratsioon kõrgem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb Orkambi vähendatud annuse kasutamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olla ettevaatlik, kaaludes eelnevalt sellega seotud riske ja kasu (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annuse kohandamise kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel vt tabel 3.

Tabel 3. Soovitused annuse kohandamiseks mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel

Vanus	Tugevus	Ööpäevane koguannus			
		Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)		Raske (Child-Pugh' klass C)	
		Hommik	Õhtu	Hommik	Õhtu
6 kuni < 12 aastat	lumakaftoor 100 mg / ivakaftoor 125 mg	2 tabletti	1 tablett	1 tablett või harvem*	1 tablett või harvem*
12 aastat ja vanemad	lumakaftoor 200 mg / ivakaftoor 125 mg				

* Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest; sagedust võib vähendada nii hommikuse kui ka õhtuse annuse puhul.

Lapsed

Orkambi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Patsientidele tuleb anda juhis neelata tabletid tervelt alla. Patsiendid ei tohi tablette närida, purustada ega lahustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes heterotsügootsed tsüstilise fibroosiga patsiendid

Lumakaftoor/ivakaftoor ei ole efektiivne tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on ühes alleelis mutatsioon *F508del* ja teises alleelis mutatsioon, mis põhjustab eeldatavalt CFTR-i produktsiooni vähesust või mittereagerimist ivakaftoorile *in vitro* (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni väravamutatsiooniga (III klassi mutatsioon) tsüstilise fibroosiga patsiendid

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on ühes alleelis *CFTR*-geeni väravamutatsioon ning teises alleelis mutatsioon *F508del* või see puudub. Kuna ivakaftoori kontsentratsioon selle annustamisel koos lumakaftooriga väheneb olulisel määral, ei tohi neil patsientidel lumakaftoori/ivakaftoori kasutada.

Respiratoorsed kõrvaltoimed

Lumakaftoor-/ivakaftoorravi alustamisel esines respiratoorseid kõrvaltoimeid (nt ebamugavustunne rinnus, düspnoe, bronhospasm ja ebanormaalne hingamine) sagedamini. Tõsiseid respiratoorseid nähte ilmnes sagedamini patsientidel, kelle forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsent eeldatavast ($ppFEV_1$) on < 40 ; need nähud võivad viia ravi katkestamiseni. Kliinilised kogemused patsientidega, kelle $ppFEV_1$ on < 40 , on piiratud ning ravi algul on soovitatav neid patsiente täiendavalt jälgida (vt lõik 4.8). Mõnel patsiendil on täheldatud pärast ravi alustamist lumakaftoori/ivakaftooriga mööduvat FEV_1 langust. Ravi alustamise kohta lumakaftoori/ivakaftooriga patsientidel kopsunähtude ägenemise ajal kogemused puuduvad ning ravi alustamine patsientidel kopsunähtude ägenemise ajal ei ole soovitatav.

Toime vererõhule

Mõnel lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsiendil on täheldatud vererõhu tõusu. Ravi ajal tuleb kõikidel patsientidel vererõhku perioodiliselt jälgida (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud maksahaigusega patsiendid

Tsüstilise fibroosiga patsientidel võib esineda maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, sealhulgas kaugelearenenud maksahaigust. Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel on kirjeldatud maksafunktsiooni halvenemist. Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on maksatsirroos koos portaalhüpertensiooniga, on lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kirjeldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni, k.a surmaga lõppenud maksapuudulikkust. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ravi vaid sel juhul, kui selle eeldatav kasu ületab sellega seotud riske. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel neil patsientidel tuleb neid pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida ja annust vähendada (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

Tsüstilise fibroosiga patsientidel on esinenud ravi ajal lumakaftoori/ivakaftooriga sageli transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Mõnel juhul on sellega kaasnenud samaaegne seerumi üldbilirubiini sisalduse suurenemine. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud lastel sagedamini kui täiskasvanutel (vt lõik 4.8).

Kuna seost maksakahjustusega ei saa välistada, on soovitatav teha enne ravi alustamist lumakaftoori/ivakaftooriga, esimesel raviaastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas maksafunktsiooni analüüse (ALAT, ASAT ja bilirubiin). Patsientidel, kellel on varem esinenud ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini sisalduse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist.

ALAT-i või ASAT-i olulise suurenemise korral koos bilirubiini sisalduse suurenemisega või ilma (kas ALAT või ASAT > 5 x normi ülempiirist või ALAT või ASAT > 3 x normi ülempiirist koos bilirubiinisaldusega > 2 x normi ülempiirist ja/või kliiniline kollatõbi) tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laboratoorseid analüüse kuni kõrvalekallete kadumiseni. Tuleb põhjalikult uurida võimalikke põhjusi ja patsiente hoolikalt jälgida kliinilise progresseerumise suhtes. Pärast transaminaaside aktiivsuse normaliseerumist tuleb kaaluda annustamise jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Depressioon

Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas suitsiidimõtteid ja -katseid), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi häireid. Mõnel juhul see sümptom pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist leevenes. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et patsiente on vaja jälgida depressiivse meeleolu, suitsiidimõtete või käitumises esinevate ebatavaliste muutuste suhtes ning et nad peavad nende sümptomite tekkimisel kohe arstiga nõu pidama.

Koostoime teiste ravimitega

CYP3A4 substraadid

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija. Manustamine samaaegselt tundlike CYP3A substraatide või kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad) manustamisel samaaegselt Orkambi'ga ei saa neid pidada efektiivseks rasestumisvastaseks meetodiks (vt lõik 4.5).

Tugevad CYP3A4 indutseerivad ained

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat. Seetõttu ei ole tugevate CYP3A-d indutseerivate ainete (nt rifampitsiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kataraktid

Lumakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori monoterapiat kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud läbipaistmatust, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku ivakaftooriga seotud riski välistada (vt lõik 5.3). Lastel on soovitatav teha ravi alustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus.

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid immunosuppressantidega vt lõik 4.5.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Plasmakontsentratsioonide ja näidustatud annuste põhjal loetakse koostoimete profiili kõikide tugevuste ja ravimvormide puhul samaks.

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija ja ivakaftoor on ainsa ravimina kasutamisel nõrk CYP3A inhibiitor. Teiste ravimite samaaegsel kasutamisel võivad need lumakaftoori/ivakaftoori mõjutada ning ka lumakaftoor/ivakaftoor võivad teisi ravimeid mõjutada.

Muude ravimite võimalik toime lumakaftoorile/ivakaftoorile

CYP3A4 inhibiitorid

Lumakaftoori/ivakaftoori manustamine samaaegselt itrakonasooliga, mis on tugev CYP3A inhibiitor, ei mõjutanud lumakaftoori kontsentratsiooni, kuid suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 4,3-kordselt. Lumakaftoori indutseeriva mõju tõttu CYP3A-le ei ületa ivakaftoori kontsentratsioon

lõppkokkuvõttes tasakaalukontsentratsioonil seda selle manustamisel koos CYP3A inhibiitoriga, kui seda manustada lumakaftoorita annuses 150 mg iga 12 tunni järel, mis on ivakaftoori monoterapia heakskiidetud annus.

CYP3A inhibiitorite manustamise alustamisel lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid lumakaftoori/ivakaftoori manustamise alustamisel tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasutamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine soovitatav.

CYP3A4 indutseerivad ained

Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne manustamine rifampitsiiniga, mis on tugevatoimeline CYP3A indutseerija, mõjutab lumakaftoori kontsentratsiooni minimaalselt, kuid vähendas ivakaftoori kontsentratsiooni (AUC) 57%. Seetõttu ei ole lumakaftoori/ivakaftoori manustamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasutamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Lumakaftoori/ivakaftoori võimalik toime muudele ravimitele

CYP3A substraadid

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija. Ivakaftoor on ainsa ravimina kasutamisel nõrk CYP3A inhibiitor. Lumakaftoor-/ivakaftoorravi kokkuvõtlik toime on eeldatavalt CYP3A tugev indutseerimine. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine CYP3A substraatidega vähendada nende substraatide kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

P-gp substraadid

In vitro uuringute kohaselt võib lumakaftoor P-gp-d nii inhibeerida kui ka indutseerida. Peale selle näitas ivakaftoori monoterapia kliiniline uuring, et ivakaftoor on P-gp nõrk inhibiitor. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine P-gp substraatidega (nt digoksiin) muuta nende substraatide kontsentratsiooni.

CYP2B6 ja CYP2C substraadid

Koostoimet CYP2B6 ja CYP2C substraatidega *in vivo* ei ole uuritud. *In vitro* uuringute kohaselt on lumakaftoor potentsiaalne CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija; kuid on täheldatud ka CYP2C8 ja CYP2C9 inhibeerimist *in vitro*. Peale selle näitavad *in vitro* uuringud, et ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine muuta (s.t kas suurendada või vähendada) CYP2C8 ja CYP2C9 substraatide kontsentratsiooni, vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsiooni ja vähendada oluliselt CYP2B6 substraatide kontsentratsiooni.

Lumakaftoori/ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro katsete kohaselt on lumakaftoor rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Orkambi manustamine samaaegselt rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitoritega võib suurendada lumakaftoori kontsentratsiooni vereplasmas. Lumakaftoor inhibiib orgaaniliste anioonide transportereid (OAT) 1 ja 3. Lumakaftoor ja ivakaftoor on rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorid. Orkambi samaaegne manustamine ravimitega, mis on OAT1/3 ja rinnavähi resistentsusvalgu transpordi substraadid, võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone. Lumakaftoor ja ivakaftoor ei ole OATP1B1, OATP1B3 ja orgaaniliste kationide transporterite (OCT) 1 ja 2 inhibiitorid. Ivakaftoor ei ole OAT1 ja OAT3 inhibiitor.

Väljaselgitatud ja muud potentsiaalselt olulised ravimite koostoimed

Tabelis 4 on esitatud lumakaftoori/ivakaftoori väljaselgitatud või eeldatav toime teistele ravimitele või teiste ravimite toime lumakaftoorile/ivakaftoorile. Tabelis 4 esitatud teave tuleneb põhiliselt *in vitro* uuringutest. Tabelis 4 veerus „Kliiniline märkus“ esitatud soovitused põhinevad koostoimeuuringutel, kliinilisel asjakohasusel või eeldatavatel koostoimetel eritumisteid arvestades. Kliiniliselt kõige asjakohasemad koostoimed on esitatud esimesena.

Tabel 4. Väljaselgitatud ja muud potentsiaalselt olulised koostoimed – lumakaftoori/ivakaftoori annustamissoovitused kasutamiseks koos teiste ravimitega

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Kliiniliselt kõige asjakohasemad samaaegselt kasutatavad ravimid		
Allergiaravimid:		
montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast CYP3A/2C8/2C9 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Ei ole esitatud soovitusi montelukasti annuse kohandamiseks. Samaaegsel manustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga on vajalik sobiv kliiniline jälgimine. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada montelukasti kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
feksofenadiin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ feksofenadiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võib osutuda vajalikuks feksofenadiini annust kohandada. Lumakaftoor/ivakaftoor võib feksofenadiini kontsentratsiooni muuta.
Antibiootikumid:		
klaritromütsiin, telitromütsiin	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu klaritromütsiini, telitromütsiini poolt	Kui lumakaftoori/ivakaftoori kasutataval patsientidel alustatakse ravi klaritromütsiini või telitromütsiiniga, ei ole lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks esitatud soovitusi.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ klaritromütsiin, telitromütsiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Kui klaritromütsiini või telitromütsiini kasutavatel patsientidel alustatakse ravi lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annus vähendada esimeseks ravinädalaks ühe tabletini ööpäevas. Tuleb kaaluda nende antibiootikumide asemel alternatiivse antibiootikumi, näiteks asitromütsiini kasutamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada klaritromütsiini ja telitromütsiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
erütromütsiin	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu erütromütsiini poolt	Samaaegsel manustamisel erütromütsiiniga ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.
	↓ erütromütsiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Tuleb kaaluda erütromütsiini asemel alternatiivse antibiootikumi, näiteks asitromütsiini kasutamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada erütromütsiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Krambivastased ravimid:		
karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu nende krambivastaste ravimite poolt	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende krambivastaste ravimitega ei ole soovitatav. Ivakaftoori ja krambivastase ravimi kontsentratsioonid võivad oluliselt väheneda, mis võib vähendada mõlema toimeaine efektiivsust.
Seenevastased ravimid:		
itrakonasool*, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu nende seenevastaste ravimite poolt	Kui lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel alustatakse ravi nende seenevastaste ravimitega, ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.
	↓ itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Kui neid seenevastaseid ravimeid kasutavatel patsientidel alustatakse ravi lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annus vähendada esimeseks ravinädalaks ühe tabletini ööpäevas.
	↓ posakonasool UGT indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende seenevastaste ravimitega ei ole soovitatav. Kui need ravimid on vajalikud, tuleb patsiente hoolikalt jälgida seeninfektsioonide ägenemise suhtes. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende seenevastaste ravimite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
flukonasool	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu flukonasooli poolt	Samaaegsel manustamisel flukonasooliga ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ flukonasool Indutseerimise tõttu LUM-i poolt; flukonasooli kliirens toimub eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul; kuid tugevate indutseerijate toimetel on täheldatud flukonasooli kontsentratsiooni mõningat vähenemist	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada flukonasooli suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada flukonasooli kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Põletikuvastased ravimid:		
ibuprofeen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofeen CYP3A/2C8/2C9 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada ibuprofeeni suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada ibuprofeeni kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Mükobakterivastased ravimid:		
rifabutiin, rifampitsiin*, rifapentiin	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu mükobakterivastaste ravimite poolt	
	↓ rifabutiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende mükobakterivastaste ravimitega ei ole soovitatav. Ivakaftoori kontsentratsioon väheneb, mis võib vähendada lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust. Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada rifabutiini suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada rifabutiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
	↔ rifampitsiin, rifapentiin	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm:		
Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Bensodiasepiinid:		
midasolaam, triasolaam	↔ LUM, IVA	
	↓ midasolaam, triasolaam CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende bensodiasepiinidega ei ole soovitatav. Lumakaftoor/ivakaftoor vähendab midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni, mis vähendab nende efektiivsust.
Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid:		
etünnüülöstradiool, noretindroon ja teised progestogeenid	↓ etünnüülöstradiool, noretindroon ja teised progestogeenid CYP3A/UGT indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad) manustamisel samaaegselt lumakaftoori/ivakaftooriga ei saa nende toimele kindel olla. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
Immunosupressandid:		
tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus	↔ LUM, IVA	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm:		
Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
(kasutatakse pärast elundi siirdamist)	↓ tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende immunosupressantidega ei ole soovitatav. Lumakaftoor/ivakaftoor vähendab nende immunosupressantide kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende immunosupressantide efektiivsust. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist elundi siirdamisega patsientidel ei ole uuritud.
Prootonpumba inhibiitorid:		
esomeprasool, lansoprasool, omeprasool	↔ LUM, IVA ↓ esomeprasool, lansoprasool, omeprasool CYP3A/2C19 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende prootonpumba inhibiitorite suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende prootonpumba inhibiitorite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
Taimsed ravimid:		
naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu naistepuna poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine naistepunaga ei ole soovitatav. Ivakaftoori kontsentratsioon väheneb, mis võib vähendada lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust.
Teised kliiniliselt olulised samaaegselt kasutatavad ravimid		
Antiarütmikumid:		
digoksiin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ digoksiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Tuleb jälgida digoksiini kontsentratsiooni seerumis ja tiitrida annust soovitud kliinilise toime saavutamiseni. Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta digoksiini kontsentratsiooni.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm:		
Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Antikoagulandid:		
dabigatraan	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ dabigatraan P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Samaaegsel manustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga tuleb patsienti sobival viisil kliiniliselt jälgida. Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võib osutuda vajalikuks dabigatraani annust kohandada. Lumakaftoor/ivakaftoor võib dabigatraani kontsentratsiooni muuta.
varfariin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ varfariin CYP2C9 potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu LUM-i poolt	Kui on vajalik varfariini manustamine koos lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta varfariini kontsentratsiooni.
Antidepressandid:		
tsitalopraam, estsitalopraam, sertraliin	↔ LUM, IVA	
	↓ tsitalopraam, estsitalopraam, sertraliin CYP3A/2C19 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende antidepressantide suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende antidepressantide kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
bupropioon	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropioon CYP2B6 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada bupropiooni suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada bupropiooni kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm:		
Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Süsteemsed kortikosteroidid:		
metüülprednisoloon, prednisoon	↔ LUM, IVA	
	↓ metüülprednisoloon, prednisoon CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende süsteemsete kortikosteroidide suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada metüülprednisolooni ja prednisooni kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
H₂-blokaatorid:		
ranitidiin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ ranitidiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada ranitidiini annuse kohandamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta ranitidiini kontsentratsiooni.
Suukaudsed hüpoglükeemia ravimid:		
repagliniid	↔ LUM, IVA	
	↓ repagliniid CYP3A/2C8 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada repagliniidi suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada repagliniidi kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.

Märkus: ↑ = suurenemine, ↓ = vähenemine, ↔ = muutusteta; LUM = lumakaftoor; IVA = ivakaftoor.

* Kliiniliste koostoimeuuringute põhjal. Kõik muud näidatud koostoimed on eeldatavad.

Valepositiivsed tulemused tetrahydrokannabinooli uriinitestis

Orkambi't saavate patsientide puhul on teatatud valepositiivsetest tulemustest tetrahydrokannabinooli uriinist määramise sõeltestides. Testi tulemuste kinnitamiseks tuleb kaaluda alternatiivse meetodi kasutamist.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed lumakaftoori ja ivakaftooriga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet arengule ja reproduktiivsusele, kuid ivakaftoori kasutamisel täheldati toimeid ainult emasloomale toksiliste annuste korral (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist raseduse ajal, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund nõuab ravi lumakaftoori/ivakaftooriga.

Imetamine

Piiratud andmed näitavad ivakaftoori ja lumakaftoori eritumist rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte ravi alustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Lumakaftoori ja/või ivakaftoori toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Lumakaftoor ei mõjutanud isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ega reproduktsiooni indekseid. Ivakaftoor halvendas isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ja reproduktsiooni indekseid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor, mis on üks Orkambi toimeainetest, mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada pearinglust (vt lõik 4.8).

Pearingluse tekkimisel Orkambi kasutamise ajal tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on düspnoe (14,0%), kõhulahtisus (11,0%) ja iiveldus (10,2%).

Tõsised kõrvaltoimed olid muu hulgas maksa ja sapiteede nähud, nt transaminaaside aktiivsuse suurenemine (0,5%), kolestaatiline hepatiit (0,3%) ja hepaatiline entsefalopaatia (0,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines lumakaftoori/ivakaftoori 24-nädalastes platseebokontrolliga III faasi uuringutes (uuringud 809-103 ja 809-104) 12-aastastel ja vanematel patsientidel ja 24-nädalases platseebokontrolliga uuringus 6- kuni nooremale kui 12-aastastel patsientidel (uuring 809-109), kes on *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed, on esitatud tabelis 5 ja loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Ainult ivakaftoori kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on samuti esitatud tabelis 5. Kõrvaltoimed on rühmitatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5. Kõrvaltoimed lumakaftoori/ivakaftooriga ja ainult ivakaftooriga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	nasofarüingiit*
	sage	ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Psühhiaatrilised häired	teadmata	depressioon
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	hüpertensioon
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, pearinglus*
	aeg-ajalt	hepaatiline entsefalopaatia†
Kõrva ja labürindi häired	sage	kõrvavalu*, ebamugavustunne kõrvas*, tinnitus*, kuulmekile hüperemia*, tasakaaluhäire*
	aeg-ajalt	kõrvaummistus*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	ninakinnisus, düspnoe, produktiivne köha, rögaerituse suurenemine
	sage	ebanormaalne hingamine, orofarüngeaalne valu, nina kõrvalurgete kinnisus*, rinorröa, neelupunetus*, bronhospasm
Seedetrakti häired	väga sage	kõhuvalu*, valu ülakõhus, kõhulahtisus, iiveldus
	sage	kõhupuhitus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	sage	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	aeg-ajalt	kolestaatiline hepatiit‡
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	sage	ebaregulaarsed menstruatsioonid, düsmenorröa, metrorraagia, mass rinnanäärmes*
	aeg-ajalt	menorraagia, amenorröa, polümenorröa, rinnanäärme põletik*, günekomastia*, rinnanibu häire*, rinnanibu valu*, oligomenorröa
Uuringud	väga sage	bakterite sisaldumine rögas*
	sage	vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus
	aeg-ajalt	vererõhu tõus

* Kliinilistes uuringutes ivakaftoori monoteerapiaga täheldatud kõrvaltoimed ja esinemissagedused.

† 1 patsient 738-st

‡ 2 patsienti 738-st

Pikaajalises ohutuse ja efektiivsuse jätku-uuringus (uuring 809-105) lumakaftoori/ivakaftooriga täiendavalt kuni 96 nädala jooksul ravitud 1029 12-aastase ja vanema ja *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootse patsiendi ohutusandmed sarnanesid andmetega, mis olid kogutud 24-nädalastest platseebokontrolliga uuringutest (vt lõik 5.1).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalse aktiivsuse > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel vastavalt 0,8%, 2,0%, ja 5,2% ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,5%, 1,9% ja 5,1%. Transaminaasidega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 5,1% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,6%. Seitsmel lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsiendil olid maksaga seotud tõsised kõrvaltoimed koos transaminaaside aktiivsuse suurenemisega, sealhulgas 3 patsiendil oli samaaegne suurenenud üldbilirubiini sisaldus. Pärast lumakaftoor-/ivakaftoorravi katkestamist taastusid kõikidel patsientidel maksafunktsioonide analüüside ravieelsed näitajad või paranesid oluliselt (vt lõik 4.4).

7 patsiendist, kellel oli olemasolev tsirroos ja/või portaalhüpertensioon ja kes kasutasid platseebokontrolliga III faasi uuringutes lumakaftoori/ivakaftoori, täheldati ühel patsiendil

maksafunktsiooni halvenemist koos ALAT-i, ASAT-i, bilirubiini sisalduse suurenemise ja hepaatilise entsefalopaatiaga. See seisund tekkis 5 päeva jooksul alates annustamise algusest ja kadus pärast lumakaftoori/ivakaftoori kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli maksatsirroos koos portaalhüpertensiooniga, lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kirjeldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni, sh surmaga lõppenud maksapuudulikkust (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed kõrvaltoimed

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli respiratoorsete kõrvaltoimete (nt ebamugavustunne rinnus, düspnoe, bronhospasm ja ebanormaalne hingamine) esinemissagedus lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 26,3% võrreldes 17,0%-ga platseebot kasutanud patsientidel. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem patsientidel, kellel oli madalam ravieelne FEV₁. Ligikaudu 3/4 nähtudest algas esimesel ravinädalal ja enamikul patsientidest kadusid need nähud annustamist katkestamata. Enamik kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega, mittetõsised ning ei põhjustanud ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

24-nädalases avatud IIIb faasi kliinilises uuringus (uuring 809-011 [B-osa]) 46 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel oli kaugelearenenud kopsuhaigus (ppFEV₁ < 40) [keskmine ravieelne ppFEV₁ 29,1 (vahemik: 18,3 kuni 42,0)], oli respiratoorsete kõrvaltoimete esinemissagedus 65,2%. 28 patsiendist koosnevas alarühmas, kellel alustati ravi lumakaftoori/ivakaftoori täisannusega (2 tabletti iga 12 tunni järel), oli nende esinemissagedus 71,4%, ning 18 patsiendil, kellel alustati ravi lumakaftoori/ivakaftoori vähendatud annusega (1 tablett iga 12 tunni järel kuni 2 nädala vältel ja seejärel suurendamine täisannuseni), oli nende esinemissagedus 55,6%. Lumakaftoori/ivakaftoori täisannusega ravi alustanud patsientidest ühel tekkis tõsine respiratoorne kõrvaltoime, kolmel patsiendil annust edaspidi vähendati ja kolm patsienti katkestasid ravi. Poole annusega ravi alustanud patsientidel tõsiseid respiratoorseid kõrvaltoimeid, annuse vähendamist ega ravi katkestamist ei esinenud (vt lõik 4.4).

Menstruatsioonihäired

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli menstruatsioonihäirete (amenorröa, düsmenorröa, menorraagia, ebaregulaarsed menstruatsioonid, metrorraagia, oligomenorröa ja polümenorröa) esinemissagedus kokkuvõttes lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud naispatsientidel 9,9% ja platseeboga ravitud naistel 1,7%. Neid menstruatsioonihäireid esines sagedamini hormonaalseid rasestumisvastaseid ravimeid kasutanud naiste alarühmas (25,0%) võrreldes patsientidega, kes hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ei kasutanud (3,5%) (vt lõik 4.5). Enamik neist kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega ja mittetõsised. Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel ligikaudu 2/3 neist kõrvaltoimetest kadus ja nende mediaanne kestus oli 10 päeva.

Vererõhu tõus

Uuringutes 809-103 ja 809-104 esines vererõhu tõusuga seotud kõrvaltoimeid (nt hüpertensioon, vererõhu tõus) 0,9%-l (7/738) lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidest ning platseebot saanud patsientidel seda ei esinenud.

Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel (algtaasel keskmine süstoolne vererõhk 114 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) oli keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu maksimaalne tõus algtaasemega võrreldes vastavalt 3,1 mmHg ja 1,8 mmHg. Platseebot saanud patsientidel (algtaasel keskmine süstoolne vererõhk 114 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) oli keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu maksimaalne tõus algtaasemega võrreldes vastavalt 0,9 mmHg ja 0,9 mmHg.

Patsientide osakaal, kellel esines süstoolset vererõhku > 140 mmHg või diastoolset vererõhku > 90 mmHg vähemalt kahel korral, oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientide seas vastavalt 3,4% ja 1,5% võrreldes 1,6%-ga ja 0,5%-ga platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lumakaftoori/ivakaftoori ohutusandmeid hinnati tsüstilise fibroosiga 46 patsiendil vanuses 1 aasta kuni nooremad kui 2 aastat (uuring 809-122), 60 lapsel vanuses 2 kuni 5 aastat (uuring 809-115), 161 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuringud 809-011 ja 809-109) ja 194 patsiendil vanuses 12 kuni 17 aastat, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed ja kasutasid kliinilistes uuringutes lumakaftoori/ivakaftoori. 12- kuni 17-aastased patsiendid osalesid uuringutes 809-103 ja 809-104.

Nendel lastel on kokkuvõttes ohutusprofiil üldiselt täiskasvanud patsientide profiiliga sarnane. Mõningaid valitud kõrvaltoimeid esineb spetsiifiliselt laste rühmal.

Pikaajalised ohutusandmed 96-nädalasest üleminekuga jätku-uuringust (uuring 809-116) 57 patsiendiga, kes olid 2-aastased ja vanemad ning *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed, olid üldjuhul kooskõlas 24-nädalase algse uuringuga 2- kuni 5-aastastel patsientidel (uuring 809-115) ning ohutusandmetega 6- kuni nooremate kui 12-aastaste patsientide kohta.

Pikaajalised ohutusandmed 96-nädalasest üleminekuga jätku-uuringust 239 patsiendiga, kes olid 6-aastased ja vanemad ning *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed (uuring 809-110), olid üldjuhul kooskõlas 24-nädalase algse uuringuga 6- kuni nooremate kui 12-aastastel patsientidel (uuringud 809-011 ja 809-109).

6- kuni nooremate kui 12-aastastel lastel esinenud valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa- ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

24-nädalases III faasi avatud kliinilises uuringus esines 58 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat (uuring 809-011) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 5,3%-l, 8,8%-l ja 19,3%-l. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist.

Lumakaftoori/ivakaftoori annus jäi samaks või sellega õnnestus pärast ravi katkestamist uuesti alustada kõikidel patsientidel, kellel esines transaminaaside aktiivsuse suurenemist, välja arvatud ühel patsiendil, kes ravi lõpetas.

24-nädalases III faasi platseebokontrolliga kliinilises uuringus esines 204 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-109) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 1,0%-l, 4,9%-l ja 12,6%-l lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsientidest ja 2,0%-l, 3,0%-l ja 7,9%-l platseeboga ravitud patsientidest. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist. Kaks patsienti lumakaftoori/ivakaftoori rühmast ja kaks patsienti platseeborühmast lõpetasid transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi.

Respiratoorsed kõrvaltoimed

24-nädalases III faasi avatud kliinilises uuringus esines 58 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-011) (ravieelne keskmine ppFEV₁ oli 91,4) respiratoorseid kõrvalnähte 6,9%-l (4/58).

24-nädalases III faasi platseebokontrolliga kliinilises uuringus esines patsientidel vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-109) (ravieelne keskmine ppFEV₁ oli 89,8) respiratoorseid kõrvalnähte 18,4%-l lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatest patsientidest ja 12,9%-l platseebot kasutavatest patsientidest. Annusejärgsete spiromeetriliste hindamiste seerias täheldati ravi algul ppFEV₁ langust. Absoluutne muutus annuse-eelsest tasemest 4 kuni 6 tunni möödumiseni annusest oli lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel 1. päeval -7,7 ja 15. päeval -1,3. Annusejärgne langus kadus 16. nädalaks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lumakaftoori/ivakaftoori üleannustamise korral spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise ravi on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Kõrvaltoimed, mida tekkis uuringu supratherapeutilise annuse perioodil sagedamini ($\geq 5\%$) kui raviannuse perioodil, olid peavalu, generaliseerunud lööve ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX30

Toimemehhanism

CFTR- Valk on mitme elundi pinna epiteelrakkudes sisalduv kloriidikanal. Mutatsioon *F508del* mõjutab CFTR-valku mitmel viisil, eelkõige põhjustades rakkude töötlemises ja edastamises defekti, mis vähendab CFTR-i kogust raku pinnal. Väikeses koguses raku pinnale jõudval *F508del*-CFTR-il on madal kanali avamise tõenäosus (defektne kanali väravafunktsioon). Lumakaftoor on CFTR-i korrigeerija, mis toimib otse *F508del*-CFTR-ile, et parandada sellel rakkude töötlemist ja edastamist, suurendades sellega funktsionaalsete CFTR-ide hulka raku pinnal. Ivakaftoor on CFTR-i võimendaja, mis hõlbustab kloriidi paremat transporti, võimendades CFTR-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni). Lumakaftoori ja ivakaftoori ühendatud toime tulemusena suureneb *F508del*-CFTR-i hulk ja paraneb funktsioon raku pinnal, mille tulemusena suureneb kloriidioonide transport. Täpsed mehhanismid, mille kaudu lumakaftoor parandab rakkude *F508del*-CFTR-i poolt töötlemist ja edastamist ning ivakaftoor võimendab *F508del*-CFTR-i, ei ole teada.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Muutusi higi kloriididesisalduses, kui lumakaftoori kasutati ainsa ravimina või koos ivakaftooriga, hinnati topeletpimedas platseebokontrolliga II faasi kliinilises uuringus 18-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel. Selles uuringus kasutas 10 patsienti (homosügootsed mutatsiooni *F508del*-CFTR suhtes) 28 päeva jooksul ainsa ravimina 400 mg lumakaftoori iga 12 tunni järel, mille järel lisati ravile 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel veel 28 päevaks, ning 25 patsienti (homosügootsed või heterotsügootsed mutatsiooni *F508del* suhtes) kasutas platseebot. Ravi erinevust ainsa ravimina 400 mg lumakaftoori iga 12 tunni järel või platseebo kasutamise vahel hinnati higi kloriididetaseme keskmise muutusena ravigeelselt tasemelt 28. päevani ning see oli statistiliselt oluline: $-8,2$ mmol/l (95% usaldusvahemik: -14 ; -2). Ravi erinevust 400 mg lumakaftoori / 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel või platseebo kasutamise vahel hinnati higi kloriididetaseme keskmise muutusena ravigeelselt tasemelt 56. päevani ning see oli statistiliselt oluline: -11 mmol/l (95% usaldusvahemik: -18 , -4).

Uuringus 809-109 (vt „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“) patsientidega vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat, kes olid CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed, oli higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse erinevus ravi puhul (vähimruutude keskmine) 24. nädalal võrreldes platseeboga $-24,9$ mmol/l (nominaalne $P < 0,0001$). Higi kloriididesisalduse

keskmise absoluutse muutuse erinevus ravi puhul (vähimruutude keskmine) 15. päeval ja 4. nädalal võrreldes platseeboga oli -20,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -23,4; -18,2; nominaalne $P < 0,0001$).

FEV₁ muutused

Topeltpimedas platseebokontrolliga II faasi uuringus tsüstilise fibroosiga 18-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati ka ppFEV₁ muutusi ravivastusena lumakaftoori kasutamisele ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftooriga. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel ainsa ravimina kasutamise ja platseebokasutamise vaheline erinevus hinnatuna ppFEV₁ keskmise absoluutse muutusena oli ravieelselt tasemelt 28. päevani -4,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -9,6; 0,4), ravieelselt tasemelt 56. päevani 4,2 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -1,3; 9,7) ja 28. päevast 56. päevani (pärast ivakaftoori lisamist lumakaftoori monoterapiale) 7,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 2,6; 12,8; statistiliselt oluline).

Südame löögisageduse vähenemine

24-nädalastes platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldati keskmise südame löögisageduse maksimaalset vähenemist 6 löögi võrra minutis algtasemega võrreldes 1. ja 15. päeval ligikaudu 4 kuni 6 tundi pärast annustamist. Pärast 15. päeva neis uuringutes südame löögisagedust pärast annustamist ei jälgitud. Alates 4. nädalast oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel keskmise annuse-eelse südame löögisageduse muutus algtasemega võrreldes 1 kuni 2 löögi võrra väiksem. Patsientide osakaal, kellel oli südame löögisagedus ravi ajal < 50 lööki minutis, oli 11% lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga platseebot saanud patsientidest.

Südame elektrofüsioloogia

Põhjalikus QT-intervalli kliinilises uuringus, milles hinnati annuseid 600 mg lumakaftoori üks kord ööpäevas / 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel ja 1000 mg lumakaftoori üks kord ööpäevas / 450 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel, olulisi muutusi QTc-intervallis ega vererõhus ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga 12-aastaste ja vanemate patsientidega

Lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus 1108 kliiniliselt stabiilse tsüstilise fibroosiga patsiendil, kellest 737 patsienti randomiseeriti rühma, keda raviti lumakaftoori/ivakaftooriga. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1:1 rühmadesse, kellele manustati lumakaftoori 600 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel, lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel või platseebot. Patsiendid võtsid uuringuravimit koos rasva sisaldava toiduga 24 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooniline lahus). Neis uuringutes osalenud patsientidel oli lubatud minna üle pimendatud jätku-uuringusse.

Uuringus 809-103 hinnati tsüstilise fibroosiga 549 patsienti, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 25,1 aastat) ja kelle FEV₁ protsent eeldatavast (ppFEV₁) oli skriinimisel vahemikus 40...90 (ravieelne keskmine ppFEV₁ 60,7 [vahemikus: 31,1...94,0]). Uuringus 809-104 hinnati 559 patsienti, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 25,0 aastat) ja kelle ppFEV₁ oli skriinimisel vahemikus 40...90 (ravieelne keskmine ppFEV₁ 60,5 [vahemikus: 31,3...99,8]). Patsiendid, kellel olid isoleeritud sellised mikroorganismid nagu *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus* või kellel oli olnud 3 või rohkem kõrvalekalletega maksafunktsiooni analüüsi (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 korda üle normi ülempiiri või üldbilirubiin ≥ 2 korda üle normi ülempiiri), jäeti välja.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ppFEV₁ absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks. Teised efektiivsuse näitajad olid ppFEV₁ suhteline muutus ravieelsega võrreldes, KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes, CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus ravieelsega võrreldes, ppFEV₁ suhtelise muutuse $\geq 5\%$ ravieelsega võrreldes saavutanud patsientide osakaal 24. nädalaks ja kopsunähtude ägenemiste arv (sh haiglaravi või i.v. antibiootikumravi vajavad) 24. nädalaks.

Mõlemas uuringus saavutati lumakaftoor-/ivakaftoorravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (vt tabel 6). ppFEV₁ keskmine paranemine algas kiiresti (15. päeval) ja püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. Uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüsi kohaselt oli 15. päevaks lumakaftoori 400 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ja platseeborühma vaheline ravi erinevus ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas (95% usaldusvahemik) ravieelsega võrreldes 2,51 protsendipunkti ($P < 0,0001$). ppFEV₁ paranemisi täheldati olenemata vanusest, haiguse raskusest, soost ja geograafilisest piirkonnast. Lumakaftoori/ivakaftoori III faasi uuringutes osales 81 patsienti, kellel oli ravieelne ppFEV₁ < 40 . Ravi erinevus selles alarühmas oli võrreldav erinevusega patsientidel, kellel oli ppFEV₁ ≥ 40 . 24. nädalaks oli lumakaftoori 400 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ja platseeborühma vaheline ravi erinevus ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas (95% usaldusvahemik) ravieelsega võrreldes uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüsi kohaselt 3,39 protsendipunkti ($P = 0,0382$) patsientidel, kellel oli ppFEV₁ < 40 , ning 2,47 protsendipunkti ($P < 0,0001$) patsientidel, kellel oli ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabel 6. Uuringute 809-103 ja 809-104 esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte*

		Uuring 809-103		Uuring 809-104		(Uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüs)	
		Platseebo (n = 184)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 182)	Platseebo (n = 187)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 187)	Platseebo (n = 371)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)
ppFEV₁ absoluutne muutus 24. nädalaks (protsendipunkti des)	Ravi erinevus	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	-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 suhteline muutus 24. nädalaks (%)	Ravi erinevus	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	-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)
KMI absoluutne muutus 24. nädalaks (kg/m²)	Ravi erinevus	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Rühmasisene muutus	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 respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks (punktid es)	Ravi erinevus	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Rühmasisene muutus	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)
Patsientide osakaal ppFEV₁ suhtelise muutusega ≥ 5% 24. nädalaks	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Riskisuhe	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)

		Uuring 809-103		Uuring 809-104		(Uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüs)	
		Platseebo (n = 184)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 182)	Platseebo (n = 187)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 187)	Platseebo (n = 371)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)
Kopsunähtude ägenemiste arv 24. nädalaks	Nähtude arv (sagedus 48 nädala kohta)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Sageduste suhe	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Mõlemas uuringus analüüsiti hierarhiliselt igas aktiivravi rühmas esmaseid ja teiseid tulemusnäitajaid võrreldes platseeboga; igal sammul pidi olema statistiline olulisus $P \leq 0,0250$ ja ka kõik eelmised analüüsid pidid vastama samale olulisuse tasemele.

† Näitab hierarhilises analüüsis kinnitust leidnud statistilist olulisust.

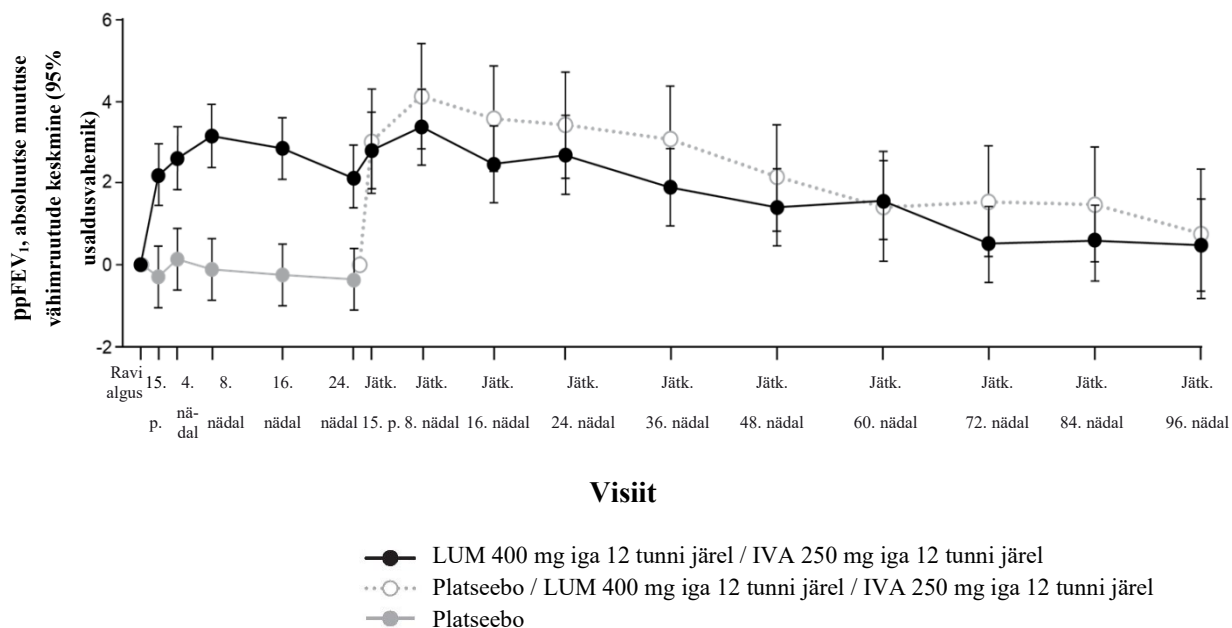
24. nädalaks oli kopsunähtude ägenemisteta patsientide osakaal lumakaftoor-/ivakaftoorravi saanud patsientidel oluliselt suurem kui platseebot kasutanud patsientidel. Koondanalüüsis oli ägenemiste sageduste suhe 24. nädalaks lumakaftoori/ivakaftooriga (lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel; n = 369) ravitud uuringus osalejatel 0,61 ($P < 0,0001$), mis esindas 39% vähenemist platseeboga võrreldes. Nähtude esinemissagedus aastas, arvestatuna 48 nädala kohta, oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,70 ja platseeborühmas 1,14. Ravi lumakaftoori/ivakaftooriga vähendas platseeboga võrreldes haiglaravi vajavate ägenemiste riski oluliselt, 61% (sageduste suhe = 0,39, $P < 0,0001$; nähtude sagedus 48 nädala kohta oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,17 ja platseeborühmas 0,45) ja vähendas intravenoossete antibiootikumidega ravi vajavaid ägenemisi 56% (sageduste suhe = 0,44, $P < 0,0001$; nähtude sagedus 48 nädala kohta oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,25 ja platseeborühmas 0,58). Neid tulemusi ei loetud üksikuuringute hierarhilises analüüsis statistiliselt olulisteks.

Pikaajaline ohutuse ja efektiivsuse jätku-uuring

Uuring 809-105 oli III faasi paralleelrühmadega mitmekeskuseline ravimi asendamise jätku-uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, milles osalesid uuringute 809-103 ja 809-104 12-aastased ja vanemad patsiendid. Selle jätku-uuringu eesmärk oli hinnata pikajaalise lumakaftoor-/ivakaftoorravi ohutust ja efektiivsust. 1108 patsiendist, kes said uuringus 809-103 või 809-104 ükskõik millist ravi, määrati annused 1029 (93%) patsiendile, kes said uuringus 809-105 veel kuni 96 nädalat aktiivravi (lumakaftoor 600 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel või lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel) (s.t kokku kuni 120 nädalat). Selle jätku-uuringu esmane efektiivsuse analüüs hõlmas andmeid kuni uuringu 809-105 72. nädalani koos sensitiivsuse analüüsiga, mis hõlmas andmeid kuni uuringu 809-105 96. nädalani.

Lumakaftoori/ivakaftooriga uuringus 809-103 või 809-104 ravitud patsientidel püsis ravieelse taseme suhtes saavutatud toime ka täiendava 96 nädala jooksul uuringus 809-105. Patsientidel, kes viidi platseebo kasutamisel üle aktiivravi saamisele, täheldati sarnaseid tulemusi, nagu olid saavutatud lumakaftoori/ivakaftooriga uuringus 809-103 või 809-104 ravitud patsientidel (vt tabel 6). Uuringu 809-105 tulemused on esitatud joonisel 1 ja tabelis 7.

Joonis 1. FEV₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus ravieelsega võrreldes igal visiidil†



† Uuringutest 809-103, 809-104 ja 809-105.

Tabel 7. Lumakaftoori/ivakaftoori pikaajaline toime uuringus 809-105*

	Üleminek platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele (n = 176)**			lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)†		
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	P-väärtus	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	P-väärtus
Ravieelne ppFEV ₁ †	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Ravieelse ppFEV₁ absoluutne muutus (protsendipunktides)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Ravieelse ppFEV₁ suhteline muutus (%)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

	Üleminek platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele (n = 176)**			lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)†		
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	P-väärtus	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	P-väärtus
Ravieelne KMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Ravieelse KMI absoluutne muutus (kg/m²)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus (punktides)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

	Üleminek platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele (n = 176)**			lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)†		
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmin e (SD)	Vähimruut ude keskmise (95% CI)	P-väärt us	Keskmi ne (SD)	Vähimruut ude keskmise (95% CI)	P-väärtus
Kopsunähtude ägenemiste (nähtude) arv ** † ***						
Nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Haiglaravi vajanud nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Ravi intravenoossete antibiootikumidega vajanud nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Selles uuringus osales 72 nädalat 82% patsientidest (421 tingimustele vastanud 516 patsiendist); 42% osales 96 nädalat. Enamik ravi katkestanud patsientidest katkestas ravi ohutusega mitteseotud põhjustel.

** Uuringutest 809-103 ja 809-104 ületoodud patsiendid (platseebo rühmast lumakaftoori/ivakaftoori rühma) said ravi kokku kuni 96 nädalat. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel manustatava annuse rühm vastas soovitatud annustamisviisile.

*** Nähtude arv patsiendiaasta kohta annualiseeriti 48 nädala peale.

† Uuringutest 809-103 ja 809-104 ületoodud patsiendid (lumakaftoori/ivakaftoori rühmast lumakaftoori/ivakaftoori rühma) said ravi kokku kuni 120 nädalat. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel manustatava annuse rühm vastas soovitatud annustamisviisile.

‡ Platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele üleviidud rühma ravieelne tase oli uuringu 809-105 ravieelne tase. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ravieelne tase oli uuringute 809-103 ja 809-104 ravieelne tase.

Uuring CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes heterotsügootsete tsüstilise fibroosiga patsientidega

Uuring 809-102 oli mitmekeskuseline, topeltprime, randomiseeritud, platseebokontrolliga II faasi uuring tsüstilise fibroosiga 125 patsiendil, kes olid 18-aastased või vanemad ja kellel oli ppFEV₁ 40...90 (kaasa arvatud) ning ühes alleelis mutatsioon *F508del* ja teises alleelis mutatsioon, mis eeldatavalt põhjustab CFTR-i vähest produktsiooni või CFTR-i, mis ei reageeri ivakaftoorile *in vitro*.

Patsientidele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile kas lumakaftoori/ivakaftoori (n = 62) või platseebot (n = 63). Esmane tulemusnäitaja oli kopsufunktsiooni paranemine, mida määrati ppFEV₁ keskmise absoluutse muutusena 56. päevaks ravieelsega võrreldes. Ravi lumakaftoori/ivakaftooriga ei kutsunud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes olid *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes heterotsügootsed (ravi erinevus 0,60 [P = 0,5978]), esile ppFEV₁ olulist paranemist platseeboga võrreldes ega KMI ega kehamassi olulist paranemist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Uuringud tsüstilise fibroosiga 6- kuni nooremate kui 12-aastaste patsientidega, kes on CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed

Uuring 809-109 oli 24-nädalane platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring tsüstilise fibroosiga 204 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (keskmine vanus 8,8 aastat). Uuringus 809-109 hinnati uuringus osalejaid, kellel oli kopsude tühjenemise indeks (*lung clearance index*, LCI_{2,5}) algsel skriininguvisiidil $\geq 7,5$ (keskmine ravieelne LCI_{2,5} 10,28 [vahemik: 6,55 kuni 16,38]) ja skriinimisel ppFEV₁ ≥ 70 (keskmine ravieelne ppFEV₁ 89,8 [vahemik: 48,6 kuni 119,6]). Patsientidele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile kas lumakaftoori 200 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel (n = 103) või platseebot (n = 101). Patsiendid, kellel oli 2 või rohkem maksafunktsiooni analüüsi kõrvalekalletega (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 korda normi ülempiirist) või ALAT või ASAT > 5 korda normi ülempiirist või üldbilirubiin > 2 korda normi ülempiirist, jäeti välja.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli LCI_{2,5} absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes. Põhilised teised tulemusnäitajad olid higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus 15. päevaks, 4. nädalaks ja 24. nädalaks (vt „Farmakodünaamilised toimed“), KMI absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ja CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks. Need tulemused on esitatud allpool tabelis 8:

Tabel 8. Uuringu 809-109 esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

		Platseebo (n = 101)	LUM 200 mg / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 103)
Esmane tulemusnäitaja			
Kopsu tühjenemise indeksi (LCI_{2,5}) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks	Ravi erinevus	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P<0,0001)
Põhilised teised tulemusnäitajad*			
KMI absoluutne muutus 24. nädalaks (kg/m²)	Ravi erinevus	–	0,11 (P = 0,2522)
	Rühmasisene muutus	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks (punktides)	Ravi erinevus	–	2,5 (P = 0,0628)
	Rühmasisene muutus	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Uuringus olid põhilised teised ja muud teised tulemusnäitajad.

Kliiniliselt olulise muu teisese tulemusnäitajana hinnati ka FEV₁ protsenti eeldatavast. Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitavatel patsientidel oli ravi erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 24. nädalaks ravieelsega võrreldes 2,4 (P = 0,0182).

Uuringutes 809-011 ja 809-109 osalenud 6-aastased ja vanemad tsüstilise fibroosiga lapsed kaasati III faasi mitmekeskeselise ravimi asendamise jätku-uuringusse (uuring 809-110). See jätku-uuring kavandati pikaajalise lumakaftoor-/ivakaftoorravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. 262 patsiendist, kes said uuringus 809-011 või 809-109 ükskõik millist ravi, manustati 239-le (91%) jätku-uuringus aktiivravi annuseid (6- kuni nooremad kui 12-aastased patsiendid lumakaftoori 200 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel; ≥ 12 aasta vanused patsiendid said lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel) veel kuni 96 nädala jooksul (s.t kokku kuni 120 nädalat) (vt lõik 4.8). Teisesed efektiivsusega seotud tulemused ja kopsunähtude ägenemise juhtude esinemissagedus patsiendiaasta kohta on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Lumakaftoori/ivakaftoori pikaajaline toime uuringus 809-110

	Üleminek platseebolt lumakaftoorile/ivakaftoorile (P-L/I) (n = 96)*		lumakaftoor/ivakaftoor – lumakaftoor/ivakaftoor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (standardh älve)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusvah emik)	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)
	n = 101		n = 128	
Ravieelne LCI _{2.5} †**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
LCI_{2.5} absoluutne muutus ravieelsega võrreldes				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Ravieelne KMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes (kg/m²)				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Ravieelne CFQ-R‡ Respiratoorse domeeni skoor (punktides)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus (punktides)				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

	Üleminek platseebolt lumakaftoorile/ivakaftoorile (P-L/I) (n = 96)*		lumakaftoor/ivakaftoor – lumakaftoor/ivakaftoor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (standardhälve)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)
Kopsunähtude ägenemiste (juhtude) arv (uuringu 809-109 FAS ja ROS)[†]				
Nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Uuringus 809-109 platseeboga ravitud uuringus osalejad (n = 96), kes viidi jätku-uuringus üle LUM/IVA-aktiivravile (P-L/I). Kummaski algse uuringus [uuring 809-011 (n = 49) või uuring 809-109 (n = 94)] LUM/IVA-ravi saanud uuringus osalejad jätkasid jätku-uuringus LUM/IVA-aktiivravi (L/I-L/I).

†Mõlema rühma (P-L/I ja L/I-L/I) ravieelne tase oli uuringute 809-011 ja 809-109 (algse uuringu) ravieelne tase ja vastav n tähendab algse uuringu analüüsikogumit.

** LCI lisauuringus osales L/I-L/I rühmast 117 uuringus osalejat ja P-L/I rühmast 96 uuringus osalejat.

[†]FAS = täielik analüüsikogum (n = 103) hõlmab uuringus osalejaid, kes said uuringutes 809-109 ja 809-110 L/I-ravi ja keda hinnati kumulatiivsel uuringuperioodil L/I suhtes; ROS = ravimi asendamisega kogum (n = 96) hõlmab uuringus osalejaid, kes said uuringus 809-109 platseebot ja uuringus 809-110 L/I-d ja keda hinnati uuringus 809-110 uuringuperioodi jooksul.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Orkambi[®]ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lumakaftoori kontsentratsioon (AUC) on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ligikaudu 2 korda suurem kui tsüstilise fibroosiga patsientidel. Ivakaftoori kontsentratsioon on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Pärast annustamist kaks korda ööpäevas saavutati lumakaftoori ja ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid plasmas tervetel uuringus osalejatel ligikaudu 7 ravipäevaga, lumakaftoori akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 1,9. Ivakaftoori tasakaalukontsentratsioon on madalam kui kontsentratsioon 1. päeval lumakaftoori indutseeriva toime tõttu CYP3A-le (vt lõik 4.5).

Pärast lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel suukaudset manustamist täis kõhuga olid AUC_{0-12h} ja C_{max}-i keskmised väärtused tasakaalukontsentratsioonil (± standardhälve) lumakaftooril vastavalt 198 (64,8) µg·h/ml ja 25,0 (7,96) µg/ml ning ivakaftooril vastavalt 3,66 (2,25) µg·h/ml ja 0,602 (0,304) µg/ml. Pärast ivakaftoori suukaudset manustamist ainsa ravimina 150 mg iga 12 tunni järel täis kõhuga olid keskmine AUC_{0-12h} ja C_{max} väärtus tasakaalukontsentratsioonil (± standardhälve) vastavalt 9,08 (3,20) µg·h/ml ja 1,12 (0,319) µg/ml.

Imendumine

Pärast lumakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes lumakaftoori kontsentratsioon üldjuhul annusega proportsionaalselt vahemikus 50 mg kuni 1000 mg iga 24 tunni jooksul. Lumakaftoori kontsentratsioon suurenes ligikaudu 2,0-kordselt selle manustamisel koos rasva sisaldava toiduga võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Lumakaftoori mediaanne T_{max} (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (2,0; 9,0) tundi. Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist koos lumakaftooriga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 150 mg-lt iga 12 tunni järel 250 mg-ni iga 12 tunni järel. Ivakaftoori kontsentratsioon suurenes selle manustamisel tervetele vabatahtlikele koos lumakaftooriga ligikaudu 3-kordselt manustamisel koos rasva sisaldava toiduga. Seetõttu tuleb lumakaftoori/ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. Ivakaftoori mediaanne T_{max} (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (2,0; 6,0) tundi.

Jaotumine

Lumakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga. Pärast suukaudset manustamist 400 mg iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga patsientidele täis kõhuga olid tüüpilised hinnangulised kesksed ja perifeersed jaotusruumalad [variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV) protsentes] vastavalt 23,5 l (48,7%) ja 33,3 l (30,5%).

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Pärast ivakaftoori suukaudset manustamist 250 mg iga 12 tunni järel koos lumakaftooriga olid tüüpilised hinnangulised kesksed ja perifeersed jaotusruumalad (CV) vastavalt 95,0 l (53,9%) ja 201 l (26,6%).

In vitro uuringute kohaselt on lumakaftoor rinnavähi resistentusvalgu (BCRP) substraat.

Biotransformatsioon

Lumakaftoor ei metaboliseeru inimesel ulatuslikult, sest enamuse lumakaftoorist eritub muutumatul kujul väljaheitega. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub lumakaftoor põhiliselt oksüdatsiooni ja glükuronidatsiooni teel.

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerib ivakaftoori eelkõige CYP3A. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu kuuendiku ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui viiekümnendiku ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

Eritumine

Pärast lumakaftoori suukaudset manustamist eritub suurem osa lumakaftoorist (51%) muutumatul kujul väljaheitega. Lumakaftoori eritus vähesel määral muutumatul kujul uriini kaudu. Lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 26 tundi. Lumakaftoori tüüpiline hinnanguline kliirens CL/F (CV) oli tsüstilise fibroosiga patsientidel 2,38 l/h (29,4%).

Pärast ivakaftoori ainsa ravimina suukaudset manustamist eritub enamuse ivakaftoorist (87,8%) pärast metaboliseerumist väljaheitega. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatul kujul uriini kaudu. Tervetel uuringus osalejatel on ivakaftoori poolväärtusaeg selle manustamisel koos lumakaftooriga ligikaudu 9 tundi. Ivakaftoori tüüpiline CL/F (CV) manustamisel koos lumakaftooriga oli tsüstilise fibroosiga patsientidel hinnanguliselt 25,1 l/h (40,5%).

Eirirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast lumakaftoori/ivakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh klass B, skoor 7...9) kontsentratsioon suurem (AUC_{0-12h} ligikaudu 50% ja C_{max} ligikaudu 30%) kui samade demograafiliste andmetega tervetel uuringus osalejatel. Kerge maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass A, skoor 5 kuni 6) mõju lumakaftoori farmakokineetikale selle manustamisel koos ivakaftooriga ei ole uuritud, kuid kontsentratsioon suureneb eeldatavalt vähem kui 50%.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidega (Child-Pugh klass C, skoor 10 kuni 15) ei ole uuringuid läbi viidud, kuid kontsentratsioon on eeldatavalt suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole lumakaftoori/ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult lumakaftoori kasutamisel eritusid lumakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 8,6% kogu radioaktiivsusest ja 0,18% muutumatul kujul lähteainena). Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult ivakaftoori kasutamisel eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kerge ja mõõduka neerukahjustusega uuringus osalejatel suundumusi kliirensis ei näidanud (vt lõik 4.2).

Eakad

Lumakaftoori/ivakaftoori ohutust ja efektiivsust 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Soo mõju lumakaftoori farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilise analüüsi abil, kasutades andmeid kliinilistest uuringutest, milles lumakaftoori kasutati koos ivakaftooriga. Tulemused ei näita lumakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilistes parameetrites meeste ja naiste vahelisi kliiniliselt olulisi erinevusi. Annuse kohandamine soost lähtuvalt ei ole vajalik.

Lapsed

Tabelis 10 esitatud (farmakokineetiliste) populatsioonianalüüside põhjal on täiskasvanutel ja lastel esinevad kontsentratsioonid sarnased.

Tabel 10. Lumakaftoori ja ivakaftoori keskmine kontsentratsioon (standardhälve) vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	Lumakaftoori keskmine (standardhälve) AUCss ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUCss ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
6- kuni < 12-aastased patsiendid	lumakaftoor 200 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12- kuni < 18-aastased patsiendid	lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	241 (61,4)	3,90 (1,56)
18-aastased ja vanemad patsiendid	lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lumakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiaalseid uuringuid lumakaftoori potentsiaalse fototoksilisuse kohta ei ole läbi viidud; kuid kättesaadavate mittekliiniliste ja kliiniliste andmete põhjal fototoksilisust ei esine.

Ivakaftoor

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid ainult inimesele Orkambi'na manustamisel kasutatavatest maksimaalsetest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremate kontsentratsioonide

kasutamisel (hiirte, rottide ja koerte puhul vastavalt > 25-, > 45- ja > 35-kordsed), mis näitas nende vähest olulisust kliinilisel kasutamisel. Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Farmakoloogiline ohutus

Ivakaftoor avaldas kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerivat toimet hERG (inimese kloonitud hERG-geeni) järelvooludele, IC₁₅ oli 5,5 µM, mis on võrreldav ivakaftoori C_{max}-iga (1,5 µM) lumakaftoori/ivakaftoori raviannuse korral. Koerte telemeetria uuringus ei täheldatud siiski QT-intervalli pikenemist ivakaftoori toimet ühekordsete annuste kuni 60 mg/kg kasutamisel ega EKG mõõtmistel koerte kuni 1-aastastes korduva annusega uuringutes annusetasemel 60 mg/kg ööpäevas (C_{max} 365 päeva pärast = 36,2 kuni 47,6 µM). Ivakaftoor kutsus koertel ühekordse suukaudse annuse kuni 60 mg/kg kasutamisel esile vererõhu parameetrite annusest sõltuvat, kuid mööduvat suurenemist (vt lõik 5.1).

Tiinus ja viljakus

Ivakaftoor ei olnud teratogeenne suukaudsel annustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele loote arengu organogeneesi etapil annustes, mis ületasid lumakaftoori/ivakaftoori raviannuse korral vastavalt ligikaudu 7 korda (ivakaftoori ja metaboliitide kontsentratsioon) ja 46 korda ivakaftoori kontsentratsiooni inimestel. Emasloomale toksilistes annustes põhjustas ivakaftoor rottidel loote kehamaasi vähenemist, kaelalülide, hüpoplastiliste roiete ja laineliste roiete hälvete esinemissageduse tõusu ning rinnaku anomaaliaid, sealhulgas fusioone. Nende leidude tähtsus inimestele ei ole teada.

Ivakaftoor kahjustas isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid annuses 200 mg/kg ööpäevas (millega saavutatud kontsentratsioonid olid vastavalt ligikaudu 11 ja 7 korda suuremad, kui saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava Orkambi annuse ivakaftoori komponendiga, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d, mis on ekstrapoleeritud selle loomaliigi 6-kuulise korduvtoksilisuse uuringu 90. päeva kontsentratsioonidest annusel 150 mg/kg ööpäevas ja embrüo/loote arengu pilootuuringu 17. tiinusepäeva kontsentratsioonidest), kui emasloomadele manustati annuseid enne tiinust ja tiinuse algusjärgus. Annustel ≤ 100 mg/kg ööpäevas (millega saavutatud kontsentratsioonid olid vastavalt ligikaudu 8 ja 5 korda suuremad, kui saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava Orkambi annuse ivakaftoori komponendiga, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d, mis on ekstrapoleeritud selle loomaliigi 6-kuulise korduvtoksilisuse uuringu 90. päeva kontsentratsioonidest annusel 100 mg/kg ööpäevas ja embrüo/loote arengu uuringu 17. tiinusepäeva kontsentratsioonidest) toimeid isaste ja emaste rottidel fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indeksitele ei täheldatud. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist läbi platsentaarbarjääri.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor ei põhjustanud tiinete rottide järeltulijatel arengudefekte suukaudsel manustamisel 100 mg/kg päevas tiinusest kuni poegimise ja võõrutamiseni (saadud kontsentratsioonid olid ligikaudu 4 korda suuremad, kui saavutatakse Orkambi komponendi ivakaftoori soovitatud maksimaalse annusega inimesel, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d). Suuremate annuste kui 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel moodustasid elulemuse ja laktatsiooni indeksid vastavalt 92% ja 98% kontrollväärtustest, samuti vähenes järglaste kehakaal.

Loomade järglased

Noortel rottidel, kellele manustati ivakaftoori annuseid, mis olid 0,32-kordsed inimesele soovitatavad maksimaalsed annused, lähtudes ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist selle samaaegsel manustamisel lumakaftooriga Orkambi'na, täheldati katarakti. Katarakti ei täheldatud emaste rottide loodetel, keda oli ravitud loote arengu organogeneesi etapil, teataval määral piimaga enne võõrutamist ravimit saanud rotipoegadel ja ivakaftoori korduvtoksilisuse uuringutes. Nende leidude võimalik tähtsus inimestele ei ole teada.

Lumakaftoor ja ivakaftoor

Lumakaftoori ja ivakaftoori koos manustamisega läbiviidud korduvtoksilisuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele toksilisuse võimaliku lisandumise ja/või sünergia suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
povidoon (K30)
naatriumlaurylsulfaat
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool (3350)
talk
karmiinpunane (E120)
briljantsinise FCF alumiiniumlakk (E133)
indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool
kontsentreeritud ammoniaagilahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) / polüvinüülkloriidist (PVC) blister paberalusega alumiiniumfooliumist kattega.

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 112 (4 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mitmikpakend 112 (4 pakendit, igas 28) õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses
Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses
Orkambi 150 mg/125 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg lumakaftoori (*lumacaftorum*) ja 94 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 100 mg lumakaftoori (*lumacaftorum*) ja 125 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 150 mg lumakaftoori (*lumacaftorum*) ja 188 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid

Valged kuni valkjad graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Orkambi graanulid on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 1-aastastele ja vanematele patsientidele, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse regulaatorgeeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Orkambi't võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit mutatsiooni *F508del* olemasolu kinnitamiseks tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) mõlemas alleelis.

Annustamine

Tabel 1. Annustamissoovitused 2-aastastele ja vanematele patsientidele

Vanus	Kehakaal	Tugevus	Annus (iga 12 tunni järel)	
			Hommik	Õhtu
1 aasta kuni < 2 aastat	7 kg kuni < 9 kg	lumakaftoor 75 mg/ivakaftoor 94 mg	1 kotike	1 kotike
	9 kg kuni < 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg	1 kotike	1 kotike
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg	1 kotike	1 kotike
2 kuni 5 aastat	< 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg	1 kotike	1 kotike
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg	1 kotike	1 kotike
6-aastased ja vanemad	Vt täpsemalt Orkambi tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest			

Patsiendid võivad alustada ravi ükskõik millisel nädalapäeval.

Seda ravimit tuleb võtta koos rasvarikka toiduga. Vahetult enne või pärast annustamist tuleb süüa rasvarikas toidukord või eine (vt lõik 5.2).

Vahele jäänud annus

Kui vahele jäänud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi, tuleb ettenähtud annus võtta koos rasvarikka toiduga. Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendile anda juhised oodata järgmise ettenähtud annuseni. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

CYP3A inhibiitorite manustamise alustamisel Orkambi't kasutavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Ravi alustamisel tuleb siiski tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel annust vähendada esimeseks ravinädalaks ühe kotikeseni üle päeva, et võimaldada lumakaftoori toime algust tasakaalukontsentratsioonil. Pärast seda perioodi tuleb jätkata soovitatava ööpäevase annusega (vt tabel 2).

Tabel 2. Ravi alustamine tugevaid CYP3A inhibiitoreid võtvatel patsientidel

Vanus	Kehakaal	Tugevus	1. ravinädal	Alates 2. nädalast
1 kuni < 2 aastat	7 kg kuni < 9 kg	lumakaftoor 75 mg/ivakaftoor 94 mg	1 kotike üle päeva, st 1., 3., 5., 7. päeval	Alates 8. päevast ja edaspidi tuleb annustada soovitatav ööpäevane annus
	9 kg kuni < 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg		
2 kuni 5 aastat	< 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg		
6-aastased ja vanemad	Vt täpsemalt Orkambi tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest			

Kui ravi katkestatakse rohkem kui üheks nädalaks ja seda alustatakse siis uuesti tugevatoimeliste CYP3A inhibiitorite kasutamise ajal, tuleb annust vähendada ravi uuesti alustamise esimeseks nädalaks ühe kotikeseni üle päeva (vt tabel 2). Pärast seda perioodi tuleb jätkata soovitatava ööpäevase annusega (vt lõik 4.5).

Erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B) on soovitatav vähendada annust.

Ravimi kasutamisega raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass C) patsientidel kogemused puuduvad, kuid neil on eeldatav plasmakontsentratsioon kõrgem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleb Orkambi vähendatud annuse kasutamisel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel olla ettevaatlik, kaaludes eelnevalt sellega seotud riske ja kasu (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annuse kohandamise kohta mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel vt tabel 3.

Tabel 3. Soovitused annuse kohandamiseks mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel

Vanus	Kehakaal	Tugevus	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)		Raske (Child-Pugh' klass C)	
			Hommik	Õhtu	Hommik	Õhtu
1 kuni < 2 aastat	7 kg kuni < 9 kg	lumakaftoor 75 mg/ivakaftoor 94 mg	1 suukaudsete graanulite kotike ööpäevas	1 suukaudsete graanulite kotike üle päeva	1 suukaudsete graanulite kotike ööpäevas või harvem*	Ilma annuseta
	9 kg kuni < 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg				
2 kuni 5 aastat	< 14 kg	lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg				

* Annustamisintervalli tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest.

Lapsed

Orkambi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga graanulitega kotikese kogu sisu tuleb segada ühe teelusikatäie (5 ml) vanusele sobiva pehme toidu või vedelikuga ning see segu täielikult ära tarbida. Pehmed toidud või vedelikud võivad olla näiteks puu- või köögiviljapüree, maitsestatud jogurt, õunakaste, vesi, piim, rinnapiim, imiku toidusegu või mahl. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või madalamal temperatuuril. Pärast segamist on tõestatud toote stabiilsus ühe tunni jooksul, seetõttu tuleb see selle aja jooksul ära tarbida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes heterotsügootsed tsüstilise fibroosiga patsiendid

Lumakaftoor/ivakaftoor ei ole efektiivne tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on ühes alleelis mutatsioon *F508del* ja teises alleelis mutatsioon, mis põhjustab eeldatavalt CFTR-i produktsiooni vähesust või mittereageerimist ivakaftoorile *in vitro* (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni väravamutatsiooniga (III klassi mutatsioon) tsüstilise fibroosiga patsiendid

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on ühes alleelis *CFTR*-geeni väravamutatsioon ning teises alleelis mutatsioon *F508del* või see puudub. Kuna ivakaftoori kontsentratsioon selle annustamisel koos lumakaftooriga väheneb olulisel määral, ei tohi neil patsientidel lumakaftoori/ivakaftoori kasutada.

Respiratoorsed kõrvaltoimed

Lumakaftoor-/ivakaftoorravi alustamisel esines respiratoorseid kõrvaltoimeid (nt ebamugavustunne rinnus, düspnoe, bronhospasm ja ebanormaalne hingamine) sagedamini. Tõsiseid respiratoorseid nähte ilmnes sagedamini patsientidel, kelle forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu protsent eeldatavast (ppFEV₁) on < 40; need nähud võivad viia ravi katkestamiseni. Kliinilised kogemused patsientidega, kelle ppFEV₁ on < 40, on piiratud ning ravi algul on soovitatav neid patsiente täiendavalt jälgida (vt lõik 4.8). Mõnel patsiendil on täheldatud pärast ravi alustamist lumakaftoori/ivakaftooriga mööduvat FEV₁ langust. Ravi alustamise kohta lumakaftoori/ivakaftooriga patsientidel kopsunähtude ägenemise ajal kogemused puuduvad ning ravi alustamine patsientidel kopsunähtude ägenemise ajal ei ole soovitatav.

Toime vererõhule

Mõnel lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsiendil on täheldatud vererõhu tõusu. Ravi ajal tuleb kõikidel patsientidel vererõhku perioodiliselt jälgida (vt lõik 4.8).

Kaugelearenenud maksahaigusega patsiendid

Tsüstilise fibroosiga patsientidel võib esineda maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, sealhulgas kaugelearenenud maksahaigust. Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel on kirjeldatud maksafunktsiooni halvenemist. Tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on maksatsirroos koos portaalhüpertensiooniga, on lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kirjeldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni, k.a surmaga lõppenud maksapuudulikkust. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada seda ravi vaid sel juhul, kui selle eeldatav kasu ületab sellega seotud riske. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel neil patsientidel tuleb neid pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida ja annust vähendada (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

Tsüstilise fibroosiga patsientidel on esinenud ravi ajal lumakaftoori/ivakaftooriga sageli transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Mõnel juhul on sellega kaasnenud samaaegne seerumi üldbilirubiini sisalduse suurenemine. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud lastel sagedamini kui täiskasvanutel. Eri vanuses laste kohortides täheldati 2- kuni 5-aastastel patsientidel transaminaaside aktiivsuse tõusu sagedamini kui 6- kuni noorematel kui 12-aastastel (vt lõik 4.8).

Kuna seost maksakahjustusega ei saa välistada, on soovitatav teha enne ravi alustamist lumakaftoori/ivakaftooriga, esimesel raviaastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas maksafunktsiooni analüüsi (ALAT, ASAT ja bilirubiin). Patsientidel, kellel on varem esinenud ALAT-i, ASAT-i või bilirubiini sisalduse suurenemist, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist.

ALAT-i või ASAT-i olulise suurenemise korral koos bilirubiini sisalduse suurenemisega või ilma (kas ALAT või ASAT > 5 x normi ülempiirist või ALAT või ASAT > 3 x normi ülempiirist koos bilirubiinisaldusega > 2 x normi ülempiirist ja/või kliiniline kollatõbi) tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laboratoorseid analüüse kuni kõrvalekallete kadumiseni. Tuleb põhjalikult uurida võimalikke põhjusi ja patsiente hoolikalt jälgida kliinilise progresseerumise suhtes. Pärast transaminaaside aktiivsuse normaliseerumist tuleb kaaluda annustamise jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Depressioon

Lumafaktoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas suitsiidimõtteid ja -katseid), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi häireid. Mõnel juhul see sümptom pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist leevenes. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et patsiente on vaja jälgida depressiivse meeleolu, suitsiidimõtete või käitumises esinevate ebataavaliste muutuste suhtes ning et nad peavad nende sümptomite tekkimisel kohe arstiga nõu pidama.

Koostoime teiste ravimitega

CYP3A4 substraadid

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija. Manustamine samaaegselt tundlike CYP3A substraatide või kitsa terapeutilise indeksiga CYP3A substraatidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad) manustamisel samaaegselt Orkambi'ga ei saa neid pidada efektiivseks rasestumisvastaseks meetodiks (vt lõik 4.5).

Tugevad CYP3A4 indutseerivad ained

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat. Seetõttu ei ole tugevate CYP3A-d indutseerivate ainete (nt rifampitsiin, naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegne kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Neerufunktsiooni kahjustus

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kataraktid

Lumakaftoori/ivakaftoori või ivakaftoori monoterapiat kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud läbipaistmatust, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku

ivakaftooriga seotud riski välistada (vt lõik 5.3). Lastel on soovitatav teha ravi alustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus.

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid immunosuppressantidega vt lõik 4.5.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Plasmakontsentratsioonide ja näidustatud annuste põhjal loetakse koostoimete profiili kõikide tugevuste ja ravimvormide puhul samaks.

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija ja ivakaftoor on ainsa ravimina kasutamisel nõrk CYP3A inhibiitor. Teiste ravimite samaaegsel kasutamisel võivad need lumakaftoori/ivakaftoori mõjutada ning ka lumakaftoor/ivakaftoor võivad teisi ravimeid mõjutada.

Muude ravimite võimalik toime lumakaftoorile/ivakaftoorile

CYP3A4 inhibiitorid

Lumakaftoori/ivakaftoori manustamine samaaegselt itrakonasooliga, mis on tugev CYP3A inhibiitor, ei mõjutanud lumakaftoori kontsentratsiooni, kuid suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 4,3-kordselt. Lumakaftoori indutseeriva mõju tõttu CYP3A-le ei ületa ivakaftoori kontsentratsioon lõppkokkuvõttes tasakaalukontsentratsioonil seda selle manustamisel koos CYP3A inhibiitoriga, kui seda manustada lumakaftoorita annuses 150 mg iga 12 tunni järel, mis on ivakaftoori monoterapia heakskiidetud annus.

CYP3A inhibiitorite manustamise alustamisel lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuid lumakaftoori/ivakaftoori manustamise alustamisel tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasutamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine soovitatav.

CYP3A4 indutseerivad ained

Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne manustamine rifampitsiiniga, mis on tugevatoimeline CYP3A indutseerija, mõjutas lumakaftoori kontsentratsiooni minimaalselt, kuid vähendas ivakaftoori kontsentratsiooni (AUC) 57%. Seetõttu ei ole lumakaftoori/ivakaftoori manustamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kasutamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Lumakaftoori/ivakaftoori võimalik toime muudele ravimitele

CYP3A substraadid

Lumakaftoor on tugev CYP3A indutseerija. Ivakaftoor on ainsa ravimina kasutamisel nõrk CYP3A inhibiitor. Lumakaftoor-/ivakaftoorravi kokkuvõtlik toime on eeldatavalt CYP3A tugev

indutseerimine. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine CYP3A substraatidega vähendada nende substraatide kontsentratsiooni (vt lõik 4.4).

P-gp substraadid

In vitro uuringute kohaselt võib lumakaftoor P-gp-d nii inhibeerida kui ka indutseerida. Peale selle näitas ivakaftoori monoterapia kliiniline uuring, et ivakaftoor on P-gp nõrk inhibiitor. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine P-gp substraatidega (nt digoksiin) muuta nende substraatide kontsentratsiooni.

CYP2B6 ja CYP2C substraadid

Koostoimet CYP2B6 ja CYP2C substraatidega *in vivo* ei ole uuritud. *In vitro* uuringute kohaselt on lumakaftoor potentsiaalne CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerija; kuid on täheldatud ka CYP2C8 ja CYP2C9 inhibeerimist *in vitro*. Peale selle näitavad *in vitro* uuringud, et ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu võib lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine muuta (s.t kas suurendada või vähendada) CYP2C8 ja CYP2C9 substraatide kontsentratsiooni, vähendada CYP2C19 substraatide kontsentratsiooni ja vähendada oluliselt CYP2B6 substraatide kontsentratsiooni.

Lumakaftoori/ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro katsete kohaselt on lumakaftoor rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Orkambi manustamine samaaegselt rinnavähi resistentsusvalku inhibeervate ravimitega võib suurendada lumakaftoori kontsentratsiooni vereplasmas. Lumakaftoor inhibeering orgaaniliste anioonide transportereid (OAT) 1 ja 3. Lumakaftoor ja ivakaftoor on rinnavähi resistentsusvalgu inhibiitorid. Orkambi samaaegne manustamine ravimitega, mis on OAT1/3 ja rinnavähi resistentsusvalgu transpordi substraadid, võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioone. Lumakaftoor ja ivakaftoor ei ole OATP1B1, OATP1B3 ja orgaaniliste kationide transporterite (OCT) 1 ja 2 inhibiitorid. Ivakaftoor ei ole OAT1 ja OAT3 inhibiitor.

Väljaselgitatud ja muud potentsiaalselt olulised koostoimed

Tabelis 4 on esitatud lumakaftoori/ivakaftoori väljaselgitatud või eeldatav toime teistele ravimitele või teiste ravimite toime lumakaftoorile/ivakaftoorile. Tabelis 4 esitatud teave tuleneb põhiliselt *in vitro* uuringutest. Tabelis 4 veerus „Kliiniline märkus“ esitatud soovitused põhinevad koostoimeuuringutel, kliinilisel asjakohasusel või eeldatavatel koostoimetel eritumisteid arvestades. Kliiniliselt kõige asjakohasemad koostoimed on esitatud esimesena.

Tabel 4. Väljaselgitatud ja muud potentsiaalselt olulised koostoimed – lumakaftoori/ivakaftoori annustamissoovitused kasutamiseks koos teiste ravimitega

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Kliiniliselt kõige asjakohasemad samaaegselt kasutatavad ravimid		
Allergiaravimid:		
montelukast	↔ LUM, IVA	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ montelukast CYP3A/2C8/2C9 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Ei ole esitatud soovitusi montelukasti annuse kohandamiseks. Samaaegsel manustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga on vajalik sobiv kliiniline jälgimine. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada montelukasti kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
feksofenadiin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ feksofenadiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võib osutada vajalikuks feksofenadiini annust kohandada. Lumakaftoor/ivakaftoor võib feksofenadiini kontsentratsiooni muuta.
Antibiootikumid:		
klaritromütsiin, telitromütsiin	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu klaritromütsiini, telitromütsiini poolt	Kui lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel alustatakse ravi klaritromütsiini või telitromütsiiniga, ei ole lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks esitatud soovitusi.
	↓ klaritromütsiin, telitromütsiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Kui klaritromütsiini või telitromütsiini kasutavatel patsientidel alustatakse ravi lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annus vähendada esimeseks ravinädalaks ühe tabletini ööpäevas. Tuleb kaaluda nende antibiootikumide asemel alternatiivse antibiootikumi, näiteks asitromütsiini kasutamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada klaritromütsiini ja telitromütsiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
erütromütsiin	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu erütromütsiini poolt	Samaaegsel manustamisel erütromütsiiniga ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ erütromütsiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Tuleb kaaluda erütromütsiini asemel alternatiivse antibiootikumi, näiteks asitromütsiini kasutamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada erütromütsiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Krambivastased ravimid:		
karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu nende krambivastaste ravimite poolt	
	↓ karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende krambivastaste ravimitega ei ole soovitatav. Ivakaftoori ja krambivastase ravimi kontsentratsioonid võivad oluliselt väheneda, mis võib vähendada mõlema toimeaine efektiivsust.
Seenevastased ravimid:		
itrakonasool*, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu nende seenevastaste ravimite poolt	Kui lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatel patsientidel alustatakse ravi nende seenevastaste ravimitega, ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.
	↓ itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Kui neid seenevastaseid ravimeid kasutavatel patsientidel alustatakse ravi lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb lumakaftoori/ivakaftoori annus vähendada esimeseks ravinädalaks ühe tabletini ööpäevas.
	↓ posakonasool UGT indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende seenevastaste ravimitega ei ole soovitatav. Kui need ravimid on vajalikud, tuleb patsiente hoolikalt jälgida seeninfektsioonide ägenemise suhtes. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende seenevastaste ravimite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
flukonasool	↔ LUM ↑ IVA CYP3A inhibeerimise tõttu flukonasooli poolt	Samaaegsel manustamisel flukonasooliga ei ole esitatud soovitusi lumakaftoori/ivakaftoori annuse kohandamiseks.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ flukonasool Indutseerimise tõttu LUM-i poolt; flukonasooli kliirens toimub eelkõige neerude kaudu eritumise teel muutumatul kujul; kuid tugevate indutseerijate toime on täheldatud flukonasooli kontsentratsiooni mõningat vähenemist	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada flukonasooli suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada flukonasooli kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Põletikuvastased ravimid:		
ibuprofeen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofeen CYP3A/2C8/2C9 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada ibuprofeeni suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada ibuprofeeni kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Mükobakterivastased ravimid:		
rifabutiin, rifampitsiin*, rifapentiin	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu mükobakterivastaste ravimite poolt	
	↓ rifabutiin CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende mükobakterivastaste ravimitega ei ole soovitatav. Ivakaftoori kontsentratsioon väheneb, mis võib vähendada lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust. Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada rifabutiini suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada rifabutiini kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
	↔ rifampitsiin, rifapentiin	
Bensodiasepiinid:		
midasolaam, triasolaam	↔ LUM, IVA	
	↓ midasolaam, triasolaam CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende bensodiasepiinidega ei ole soovitatav. Lumakaftoor/ivakaftoor vähendab midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni, mis vähendab nende efektiivsust.

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm:		
Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid:		
etüüülöstradiool, noretindroon ja teised progestogeenid	↓ etüüülöstradiool, noretindroon ja teised progestogeenid CYP3A/UGT indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed ja implanteeritavad) manustamisel samaaegselt lumakaftoori/ivakaftooriga ei saa nende toimele kindel olla. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
Immunosupressandid:		
tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus (kasutatakse pärast elundi siirdamist)	↔ LUM, IVA	
	↓ tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine nende immunosupressantidega ei ole soovitatav. Lumakaftoor/ivakaftoor vähendab nende immunosupressantide kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende immunosupressantide efektiivsust. Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist elundi siirdamisega patsientidel ei ole uuritud.
Prootonpumba inhibiitorid:		
esomeprasool, lansoprasool, omeprasool	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprasool, lansoprasool, omeprasool CYP3A/2C19 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende prootonpumba inhibiitorite suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende prootonpumba inhibiitorite kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
Taimsed ravimid:		
naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA CYP3A indutseerimise tõttu naistepuna poolt	Lumakaftoori/ivakaftoori samaaegne kasutamine naistepunaga ei ole soovitatav. Ivakaftoori kontsentratsioon väheneb, mis võib vähendada lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust.
Teised kliiniliselt olulised samaaegselt kasutatavad ravimid		
Antiarütmikumid:		
digoksiin	↔ LUM, IVA	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↑ või ↓ digoksiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Tuleb jälgida digoksiini kontsentratsiooni seerumis ja tiitrida annust soovitud kliinilise toime saavutamiseni. Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta digoksiini kontsentratsiooni.
Antikoagulandid:		
dabigatraan	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ dabigatraan P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Samaaegsel manustamisel lumakaftoori/ivakaftooriga tuleb patsienti sobival viisil kliiniliselt jälgida. Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võib osutuda vajalikuks dabigatraani annust kohandada. Lumakaftoor/ivakaftoor võib dabigatraani kontsentratsiooni muuta.
varfariin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ varfariin CYP2C9 potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu LUM-i poolt	Kui on vajalik varfariini manustamine koos lumakaftoori/ivakaftooriga, tuleb jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta varfariini kontsentratsiooni.
Antidepressandid:		
tsitalopraam, esitsitalopraam, sertraliin	↔ LUM, IVA	
	↓ tsitalopraam, esitsitalopraam, sertraliin CYP3A/2C19 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende antidepressantide suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada nende antidepressantide kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
bupropioon	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropioon CYP2B6 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada bupropiooni suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada bupropiooni kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.
Süsteemsed kortikosteroidid:		
metüülprednisoloon, prednisoon	↔ LUM, IVA	

Samaaegselt kasutatava ravimi rühm: Toimeaine nimetus	Toime	Kliiniline märkus
	↓ metüülprednisoloon, prednisoon CYP3A indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada nende süsteemsete kortikosteroidide suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada metüülprednisolooni ja prednisooni kontsentratsiooni, mis võib vähendada nende efektiivsust.
H₂-blokaatorid:		
ranitidiin	↔ LUM, IVA	
	↑ või ↓ ranitidiin P-gp potentsiaalse indutseerimise või inhibeerimise tõttu	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada ranitidiini annuse kohandamist. Lumakaftoor/ivakaftoor võib muuta ranitidiini kontsentratsiooni.
Suukaudsed hüpoplükeemiaravimid:		
repagliniid	↔ LUM, IVA	
	↓ repagliniid CYP3A/2C8 indutseerimise tõttu LUM-i poolt	Soovitud kliinilise toime saavutamiseks võidakse vajada repagliniidi suuremat annust. Lumakaftoor/ivakaftoor võib vähendada repagliniidi kontsentratsiooni, mis võib vähendada selle efektiivsust.

Märkus: ↑ = suurenemine, ↓ = vähenemine, ↔ = muutusteta; LUM = lumakaftoor; IVA = ivakaftoor.

* Kliiniliste koostoimeuuringute põhjal. Kõik muud näidatud koostoimed on eeldatavad.

Valepositiivsed tulemused tetrahydrokannabinooli uriinitestis

Orkambi't saavate patsientide puhul on teatatud valepositiivsetest tulemustest tetrahydrokannabinooli uriinist määramise sõeltestides. Testi tulemuste kinnitamiseks tuleb kaaluda alternatiivse meetodi kasutamist.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lumakaftoori/ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed lumakaftoori ja ivakaftooriga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet arengule ja reproduktiivsusele, kuid ivakaftoori kasutamisel täheldati toimeid ainult emasloomale toksiliste annuste korral (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida lumakaftoori/ivakaftoori kasutamist raseduse ajal, välja arvatud, kui ema kliiniline seisund nõuab ravi lumakaftoori/ivakaftooriga.

Imetamine

Piiratud andmed näitavad ivakaftoori ja lumakaftoori eritumist rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Lumakaftoori ja/või ivakaftoori toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Lumakaftoor ei mõjutanud isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ega reproduktsiooni indekseid. Ivakaftoor halvendas isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ja reproduktsiooni indekseid (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor, mis on üks Orkambi toimeainetest, mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada peeringlust (vt lõik 4.8).

Peeringluse tekkimisel Orkambi kasutamise ajal tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on düspnoe (14,0%), kõhulahtisus (11,0%) ja iiveldus (10,2%).

Tõsised kõrvaltoimed olid muu hulgas maksa ja sapiteede nähud, nt transaminaaside aktiivsuse suurenemine (0,5%), kolestaatiline hepatiit (0,3%) ja hepaatiline entsefalopaatia (0,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed, mida esines lumakaftoori/ivakaftoori 24-nädalastes platseebokontrolliga III faasi uuringutes (uuringud 809-103 ja 809-104) 12-aastastel ja vanematel patsientidel ja 24-nädalases platseebokontrolliga uuringus 6- kuni noorematel kui 12-aastastel patsientidel (uuring 809-109), kes on *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed, on esitatud tabelis 5 ja loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Ainult ivakaftoori kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on samuti esitatud tabelis 5. Kõrvaltoimed on rühmitatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5. Kõrvaltoimed lumakaftoori/ivakaftooriga ja ainult ivakaftooriga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	väga sage	nasofarüngiit*
	sage	ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit
Psühhiaatrilised häired	teadmata	depressioon
Vaskulaarsed häired	aeg-ajalt	hüpertensioon
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu, peeringlus*
	aeg-ajalt	hepaatiline entsefalopaatia†
Kõrva ja labürindi häired	sage	kõrvavalu*, ebamugavustunne kõrvas*, tinnitus*, kuulmekile hüperemia*, tasakaaluhäire*
	aeg-ajalt	kõrvaummistus*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga sage	ninakinnisus, düspnoe, produktiivne köha, rögaerituse suurenemine

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
	sage	ebanormaalne hingamine, orofarüngeaalne valu, nina kõrvalurgete kinnisus*, rinorröa, neelupunetus*, bronhospasm
Seedetrakti häired	väga sage	kõhuvalu*, valu ülakõhus, kõhulahtisus, iiveldus
	sage	kõhupuhitus, oksendamine
Maksa ja sapiteede häired	sage	transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	aeg-ajalt	kolestaatiline hepatiit†
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	sage	ebaregulaarsed menstruatsioonid, düsmenorröa, metrorraagia, mass rinnanäärmes*
	aeg-ajalt	menorraagia, amenorröa, polümenorröa, rinnanäärme põletik*, günekomastia*, rinnanibu häire*, rinnanibu valu*, oligomenorröa
Uuringud	väga sage	bakterite sisaldumine rögas*
	sage	vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse tõus
	aeg-ajalt	vererõhu tõus

* Kliinilistes uuringutes ivakaftoori monoteraapiaga täheldatud kõrvaltoimed ja esinemissagedused.

† 1 patsient 738-st

‡ 2 patsienti 738-st

Pikaajalises ohutuse ja efektiivsuse jätku-uuringus (uuring 809-105) lumakaftoori/ivakaftooriga täiendavalt kuni 96 nädala jooksul ravitud 1029 12-aastase ja vanema ja *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootse patsiendi ohutusandmed sarnanesid andmetega, mis olid kogutud 24-nädalastest platseebokontrolliga uuringutest (vt lõik 5.1).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalse aktiivsuse > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemissagedus lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel vastavalt 0,8%, 2,0% ja 5,2% ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,5%, 1,9% ja 5,1%. Transaminaasidega seotud kõrvaltoimete esinemissagedus oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 5,1% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,6%. Seitsmel lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsiendil olid maksaga seotud tõsised kõrvaltoimed koos transaminaaside aktiivsuse suurenemisega, sealhulgas 3 patsiendil oli samaaegne suurenenud üldbilirubiini sisaldus. Pärast lumakaftoori/ivakaftoorravi katkestamist taastusid kõikidel patsientidel maksafunktsioonide analüüside ravieelsed näitajad või paranesid oluliselt (vt lõik 4.4).

7 patsiendist, kellel oli olemasolev tsirroos ja/või portaalhüpertensioon ja kes kasutasid platseebokontrolliga III faasi uuringutes lumakaftoori/ivakaftoori, täheldati ühel patsiendil maksafunktsiooni halvenemist koos ALAT-i, ASAT-i, bilirubiini sisalduse suurenemise ja hepaatilise entsefalopaatiaga. See seisund tekkis 5 päeva jooksul alates annustamise algusest ja kadus pärast lumakaftoori/ivakaftoori kasutamise lõpetamist (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli maksatsirroos koos portaalhüpertensiooniga, lumakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kirjeldatud maksafunktsiooni dekompensatsiooni, sh surmaga lõppenud maksapuudulikkust (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed kõrvaltoimed

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli respiratoorsete kõrvaltoimete (nt ebamugavustunne rinnus, düspnoe, bronhospasm ja ebanormaalne hingamine) esinemissagedus lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 26,3% võrreldes 17,0%-ga platseebot kasutanud patsientidel. Nende kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem patsientidel, kellel oli madalam ravieelne FEV₁. Ligikaudu 3/4 kõrvaltoimetest algas esimesel ravinädalal ja enamikul patsientidest kadusid need nähud annustamist katkestamata. Enamik kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega, mittetõsised ning ei põhjustanud ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

24-nädalases avatud IIb faasi kliinilises uuringus (uuring 809-011 [B-osa]) 46 patsiendil vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel oli kaugelearenenud kopsuhaigus (ppFEV₁ < 40) [keskmine ravieelne ppFEV₁ 29,1 (vahemik: 18,3 kuni 42,0)], oli respiratoorsete kõrvaltoimete esinemissagedus 65,2%. 28 patsiendist koosnevas alarühmas, kellel alustati ravi lumakaftoori/ivakaftoori täisannusega (2 tabletti iga 12 tunni järel), oli nende esinemissagedus 71,4%, ning 18 patsiendil, kellel alustati ravi lumakaftoori/ivakaftoori vähendatud annusega (1 tablett iga 12 tunni järel kuni 2 nädala vältel ja seejärel suurendamine täisannuseni), oli nende esinemissagedus 55,6%. Lumakaftoori/ivakaftoori täisannusega ravi alustanud patsientidest ühel tekkis tõsine respiratoorne kõrvaltoime, kolmel patsiendil annust edaspidi vähendati ja kolm patsienti katkestasid ravi. Poole annusega ravi alustanud patsientidel tõsiseid respiratoorseid kõrvaltoimeid, annuse vähendamist ega ravi katkestamist ei esinenud (vt lõik 4.4).

Menstruatsioonihäired

Uuringutes 809-103 ja 809-104 oli menstruatsioonihäirete (amenorröa, düsmenorröa, menorraagia, ebaregulaarsed menstruatsioonid, metrorraagia, oligomenorröa ja polümenorröa) esinemissagedus kokkuvõttes lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud naispatsientidel 9,9% ja platseeboga ravitud naistel 1,7%. Neid menstruatsioonihäireid esines sagedamini hormonaalseid rasestumisvastaseid ravimeid kasutanud naiste alarühmas (25,0%) võrreldes patsientidega, kes hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ei kasutanud (3,5%) (vt lõik 4.5). Enamik neist kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega ja mittetõsised. Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel ligikaudu 2/3 neist kõrvaltoimetest kadus ja nende mediaanne kestus oli 10 päeva.

Vererõhu tõus

Uuringutes 809-103 ja 809-104 esines vererõhu tõusuga seotud kõrvaltoimeid (nt hüpertensioon, vererõhu tõus) 0,9%-l (7/738) lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidest ning platseebot saanud patsientidel seda ei esinenud.

Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel (algtsemel keskmine süstoolne vererõhk 114 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) oli keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu maksimaalne tõus algtsemega võrreldes vastavalt 3,1 mmHg ja 1,8 mmHg. Platseebot saanud patsientidel (algtsemel keskmine süstoolne vererõhk 114 mmHg ja diastoolne 69 mmHg) oli keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu maksimaalne tõus algtsemega võrreldes vastavalt 0,9 mmHg ja 0,9 mmHg.

Patsientide osakaal, kellel esines süstoolset vererõhku > 140 mmHg või diastoolset vererõhku > 90 mmHg vähemalt kahel korral, oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientide seas vastavalt 3,4% ja 1,5% võrreldes 1,6%-ga ja 0,5%-ga platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Lapsed

Lumakaftoori/ivakaftoori ohutusandmeid hinnati tsüstilise fibroosiga 46 patsiendil vanuses 1 aasta kuni nooremad kui 2 aastat (uuring 809-122), 60 lapsel vanuses 2 kuni 5 aastat (uuring 809-115), 161 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat (uuringud 809-011 ja 809-109) ja 194 patsiendil vanuses 12 kuni 17 aastat, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed ja kasutasid kliinilistes uuringutes lumakaftoori/ivakaftoori. 12- kuni 17-aastased patsiendid osalesid uuringutes 809-103 ja 809-104.

Nendel lastel on kokkuvõttes ohutusprofiil üldiselt täiskasvanud patsientide profiiliga sarnane. Mõningaid valitud kõrvaltoimeid esines spetsiifiliselt lapseas.

Pikaajalised ohutusandmed 96-nädalasest üleminekuga jätku-uuringust 57 patsiendiga, kes olid 2-aastased ja vanemad ning *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed, olid üldjuhul kooskõlas 24-nädalase algse uuringuga 2- kuni 5-aastastel patsientidel (uuring 809-115) ning ohutusandmetega 6- kuni nooremate kui 12-aastaste patsientide kohta.

Pikaajalised ohutusandmed 96-nädalasest üleminekuga jätku-uuringust 239 patsiendiga, kes olid 6-aastased ja vanemad ning *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed (uuring 809-110), olid üldjuhul kooskõlas 24-nädalase algse uuringuga 6- kuni nooremate kui 12-aastastel patsientidel (uuringud 809-011 ja 809-109).

1- kuni nooremate kui 12-aastastel lastel esinenud valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksa- ja sapiteedega seotud kõrvaltoimed

24-nädalases III faasi avatud kliinilises uuringus esines 58 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-011) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 5,3%-l, 8,8%-l ja 19,3%-l. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist. Lumakaftoori/ivakaftoori annus jäi samaks või sellega õnnestus pärast ravi katkestamist uuesti alustada kõikidel patsientidel, kellel esines transaminaaside aktiivsuse suurenemist, välja arvatud ühel patsiendil, kes ravi lõpetas.

24-nädalases III faasi platseebokontrolliga kliinilises uuringus esines 204 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-109) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 1,0%-l, 4,9%-l ja 12,6%-l lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsientidest ja 2,0%-l, 3,0%-l ja 7,9%-l platseeboga ravitud patsientidest. Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist. Kaks patsienti lumakaftoori/ivakaftoori rühmast ja kaks patsienti platseeborühmast lõpetasid transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi.

24-nädalases avatud III faasi kliinilises uuringus esines 60 patsiendil vanuses 2 kuni 5 aastat (uuring 809-115) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 8,3%-l (5/60), 11,7%-l (7/60) ja 15,0%-l (9/60). Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist. Kolm patsienti lõpetasid transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lumakaftoori/ivakaftooriga.

24-nädalases III faasi kliinilises uuringus esines 46 patsiendil vanuses 1 kuni nooremad kui 2 aastat (uuring 809-122) maksimaalset transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist > 8 , > 5 ja > 3 x normi ülempiirist 2,2%-l (1/46), 4,3%-l (2/46) ja 10,9%-l (5/46). Mitte ühelgi patsiendil ei olnud üldbilirubiini sisaldus > 2 x normi ülempiirist. Üks patsient lõpetas ravi lumakaftoori/ivakaftooriga transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu.

Respiratoorsed kõrvaltoimed

24-nädalases III faasi avatud kliinilises uuringus esines 58 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat (uuring 809-011) (ravieelne keskmine ppFEV₁ oli 91,4) respiratoorseid kõrvalnähte 6,9%-l (4/58).

24-nädalases III faasi platseebokontrolliga kliinilises uuringus esines patsientidel vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (uuring 809-109) (ravieelne keskmine ppFEV₁ oli 89,8) respiratoorseid kõrvalnähte 18,4%-l lumakaftoori/ivakaftoori kasutavatest patsientidest ja 12,9%-l platseebot kasutavatest patsientidest. Annusejärgsete spiromeetriliste hindamiste seerias täheldati ravi algul ppFEV₁ langust. Absoluutne muutus annuse-eelsest tasemest 4 kuni 6 tunni möödumiseni annusest oli

lumakaftoori/ivakaftoori kasutataval patsientidel 1. päeval -7,7 ja 15. päeval -1,3. Annusejärgne langus kadus 16. nädalaks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lumakaftoori/ivakaftoori üleannustamise korral spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise ravi on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

Kõrvaltoimed, mida tekkis uuringu supratherapeutilise annuse perioodil sagedamini ($\geq 5\%$) kui raviannuse perioodil, olid peavalu, generaliseerunud lööve ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX30

Toimemehhanism

CFTR- Valk on mitme elundi pinna epiteelrakkudes sisalduv kloriidikanal. Mutatsioon *F508del* mõjutab CFTR-valku mitmel viisil, eelkõige põhjustades rakkude töötlemises ja edastamises defekti, mis vähendab CFTR-i kogust raku pinnal. Väikeses koguses raku pinnale jõudval *F508del*-CFTR-il on madal kanali avamise tõenäosus (defektne kanali väravafunktsioon). Lumakaftoor on CFTR-i korrigeerija, mis toimib otse *F508del*-CFTR-ile, et parandada sellel rakkude töötlemist ja edastamist, suurendades sellega funktsionaalsete CFTR-ide hulka raku pinnal. Ivakaftoor on CFTR-i võimendaja, mis hõlbustab kloriidi paremat transporti, võimendades CFTR-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni). Lumakaftoori ja ivakaftoori ühendatud toime tulemusena suureneb *F508del*-CFTR-i hulk ja paraneb funktsioon raku pinnal, mille tulemusena suureneb kloriidiooni transport. Täpsed mehhanismid, mille kaudu lumakaftoor parandab rakkude *F508del*-CFTR-i poolt töötlemist ja edastamist ning ivakaftoor võimendab *F508del*-CFTR-i, ei ole teada.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Muutusi higi kloriididesisalduses, kui lumakaftoori kasutati ainsa ravimina või koos ivakaftooriga, hinnati topletpimedas platseebokontrolliga II faasi kliinilises uuringus 18-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel. Selles uuringus kasutas 10 patsienti (homosügootsed mutatsiooni *F508del*-CFTR suhtes) 28 päeva jooksul ainsa ravimina 400 mg lumakaftoori iga 12 tunni järel, mille järel lisati ravile 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel veel 28 päevaks, ning 25 patsienti (homosügootsed või heterotsügootsed mutatsiooni *F508del* suhtes) kasutas platseebot. Ravi erinevust ainsa ravimina 400 mg lumakaftoori iga 12 tunni järel või platseebo kasutamise vahel hinnati higi kloriididetaseme keskmise muutusena ravigeelselt tasemelt 28. päevani ning see oli statistiliselt oluline: -8,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -14; -2). Ravi erinevust 400 mg lumakaftoori / 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel või platseebo kasutamise vahel hinnati higi kloriididetaseme keskmise muutusena ravigeelselt tasemelt 56. päevani ning see oli statistiliselt oluline: -11 mmol/l (95% usaldusvahemik: -18, -4).

Uuringus 809-109 patsientidega vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat, kes olid *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed, oli higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse

erinevus ravi puhul (vähimruutude keskmine) 24. nädalal võrreldes platseeboga -24,9 mmol/l (nominaalne $P < 0,0001$). Higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse erinevus ravi puhul (vähimruutude keskmine) 15. päeval ja 4. nädalal võrreldes platseeboga oli -20,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -23,4, -18,2; nominaalne $P < 0,0001$).

Uuringus 809-115 oli *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsetel 2- kuni 5-aastastel patsientidel higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse rühmasisene erinevus ravieelsega võrreldes 24. nädalal -31,7 mmol/l (95% usaldusvahemik: -35,7, -27,6). Peale selle oli higi kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutuse erinevuseks 24. nädalaga võrreldes 26. nädalal pärast 2-nädalast väljauhteperioodi (ravivastuse hindamiseks ravita perioodil) suurenemine 33,0 mmol/l (95% usaldusvahemik: 28,9, 37,1; nominaalne $P < 0,0001$), mis näitas ravieelse taseme taastumist pärast väljauhteperioodi. 24. nädalal oli 16%-l lastest vähenenud higi kloriididesisaldus alla 60 mmol/l ja mitte ühelgi alla 30 mmol/l.

Uuringus 809-122 vähendas ravi lumakaftoori/ivakaftooriga *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsetel 1- kuni noorematel kui 2-aastastel patsientidel higi kloriididesisaldust 4. nädalaks ning see püsis 24. nädalal. Higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks oli -29,1(13,5) mmol/l (95% usaldusvahemik: - 34,8; -23,4). Peale selle oli higi kloriididesisalduse keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 24. nädalaga võrreldes 26. nädalal pärast 2-nädalast väljauhteperioodi 27,3 (11,1) mmol/l (95% usaldusvahemik: 22,3; 32,3). See muutus näitab taandumist ravieelse taseme poole pärast ravi väljauhtumist.

FEV₁ muutused

Topeltpimedas platseebokontrolliga II faasi uuringus tsüstilise fibroosiga 18-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati ka ppFEV₁ muutusi ravivastusena lumakaftoori kasutamisele ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftooriga. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel ainsa ravimina kasutamise ja platseebo kasutamise vaheline erinevus hinnatuna ppFEV₁ keskmise absoluutse muutusena oli ravieelselt tasemelt 28. päevani -4,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -9,6; 0,4), ravieelselt tasemelt 56. päevani 4,2 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -1,3; 9,7) ja 28. päevast 56. päevani (pärast ivakaftoori lisamist lumakaftoori monoterapiale) 7,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 2,6; 12,8; statistiliselt oluline).

Südame löögisageduse vähenemine

24-nädalastes platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldati keskmise südame löögisageduse maksimaalset vähenemist 6 löögi võrra minutis algtasemega võrreldes 1. ja 15. päeval ligikaudu 4 kuni 6 tundi pärast annustamist. Pärast 15. päeva neis uuringutes südame löögisagedust pärast annustamist ei jälgitud. Alates 4. nädalast oli lumakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel keskmise annuse-eelse südame löögisageduse muutus algtasemega võrreldes 1 kuni 2 löögi võrra väiksem. Patsientide osakaal, kellel oli südame löögisagedus ravi ajal < 50 lööki minutis, oli 11% lumakaftoori/ivakaftoori kasutanud patsientidest võrreldes 4,9%-ga platseebot saanud patsientidest.

Südame elektrofüsioloogia

Põhjalikus QT-intervalli kliinilises uuringus, milles hinnati annuseid 600 mg lumakaftoori üks kord ööpäevas / 250 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel ja 1000 mg lumakaftoori üks kord ööpäevas / 450 mg ivakaftoori iga 12 tunni järel, olulisi muutusi QTc-intervallis ega vererõhus ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga 12-aastaste ja vanemate patsientidega

Lumakaftoori/ivakaftoori efektiivsust *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus 1108 kliiniliselt stabiilse tsüstilise fibroosiga patsiendil, kellest 737 patsienti

randomiseeriti rühma, keda raviti lumakaftoori/ivakaftooriga. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1:1 rühmadesse, kellele manustati lumakaftoori 600 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel, lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel või platseebot. Patsiendid võtsid uuringuravimit koos rasva sisaldava toiduga 24 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooniline lahus). Neis uuringutes osalenud patsientidel oli lubatud minna üle pimendatud jätku-uuringusse.

Uuringus 809-103 hinnati tsüstilise fibroosiga 549 patsienti, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 25,1 aastat) ja kelle FEV₁ protsent eeldatavast (ppFEV₁) oli skriinimisel vahemikus 40...90 (ravieelne keskmine ppFEV₁ 60,7 [vahemikus: 31,1...94,0]). Uuringus 809-104 hinnati tsüstilise fibroosiga 559 patsienti, kes olid 12-aastased ja vanemad (keskmine vanus 25,0 aastat) ja kelle FEV₁ protsent eeldatavast (ppFEV₁) oli skriinimisel vahemikus 40...90 (ravieelne keskmine ppFEV₁ 60,5 [vahemikus: 31,3...99,8]). Patsiendid, kellel olid isoleeritud sellised mikroorganismid nagu *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus* või kellel oli olnud 3 või rohkem kõrvalekalletega maksafunktsiooni analüüsi (ALAT, ASAT, AP, GGT $\geq$ 3 korda üle normi ülempiiri või üldbilirubiin $\geq$ 2 korda üle normi ülempiiri), jäeti välja.

Mõlemas uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja ppFEV₁ absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks. Teised efektiivsuse näitajad olid ppFEV₁ suhteline muutus ravieelsega võrreldes, KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes, CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus ravieelsega võrreldes, ppFEV₁ suhtelise muutuse $\geq$ 5% ravieelsega võrreldes saavutanud patsientide osakaal 24. nädalaks ja kopsunähtude ägenemiste arv (sh haiglaravi või i.v. antibiootikumravi vajavad) 24. nädalaks.

Mõlemas uuringus saavutati lumakaftoor-/ivakaftoorravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (vt tabel 6). ppFEV₁ keskmine paranemine algas kiiresti (15. päeval) ja püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. Uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüsi kohaselt oli 15. päevaks lumakaftoori 400 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ja platseeborühma vaheline ravi erinevus ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas (95% usaldusvahemik) ravieelsega võrreldes 2,51 protsendipunkti ($P < 0,0001$). ppFEV₁ paranemisi täheldati olenemata vanusest, haiguse raskusest, soost ja geograafilisest piirkonnast. Lumakaftoori/ivakaftoori III faasi uuringutes osales 81 patsienti, kellel oli ravieelne ppFEV₁ < 40 . Ravi erinevus selles alarühmas oli võrreldav erinevusega patsientidel, kellel oli ppFEV₁ ≥ 40 . 24. nädalaks oli lumakaftoori 400 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ja platseeborühma vaheline ravi erinevus ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas (95% usaldusvahemik) ravieelsega võrreldes uuringute 809-103 ja 809-104 koondanalüüsi kohaselt 3,39 protsendipunkti ($P = 0,0382$) patsientidel, kellel oli ppFEV₁ < 40 , ning 2,47 protsendipunkti ($P < 0,0001$) patsientidel, kellel oli ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabel 6. Uuringute 809-103 ja 809-104 esmaste ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte*

		Uuring 809-103		Uuring 809-104		(Uuringute 809-103 ja 809-104) koondanalüüs	
		Platseebo (n = 184)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 182)	Platseebo (n = 187)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 187)	Platseebo (n = 371)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)
ppFEV₁ absoluutne muutus 24. nädal aks (protsendipunktid)	Ravi erinevus	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	-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 suhteline muutus 24. nädal aks (%)	Ravi erinevus	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	-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)
KMI absoluutne muutus 24. nädal aks (kg/m²)	Ravi erinevus	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Rühmasisene muutus	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 respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädal aks (punktide)	Ravi erinevus	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Rühmasisene muutus	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)
Patsientide osakaal ppFEV₁ suhtelise muutusega ≥ 5% 24. nädal aks	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Riskisuhe	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)

		Uuring 809-103		Uuring 809-104		(Uuringute 809-103 ja 809-104) koondanalüüs	
		Platseebo (n = 184)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 182)	Platseebo (n = 187)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 187)	Platseebo (n = 371)	LUM 400 mg iga 12 tunni järel / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)
Kopsunähtude ägenemiste arv 24. nädalaks	Nähtude arv (sagedus 48 nädala kohta)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Sageduste suhe	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*Mõlemas uuringus analüüsiti hierarhiliselt igas aktiivravi rühmas esmaseid ja teiseid tulemusnäitajaid võrreldes platseeboga; igal sammul pidi olema statistiline olulisus $P \leq 0,0250$ ja ka kõik eelmised analüüsid pidid vastama samale olulisuse tasemele.

†Näitab hierarhilises analüüsis kinnitust leidnud statistilist olulisust.

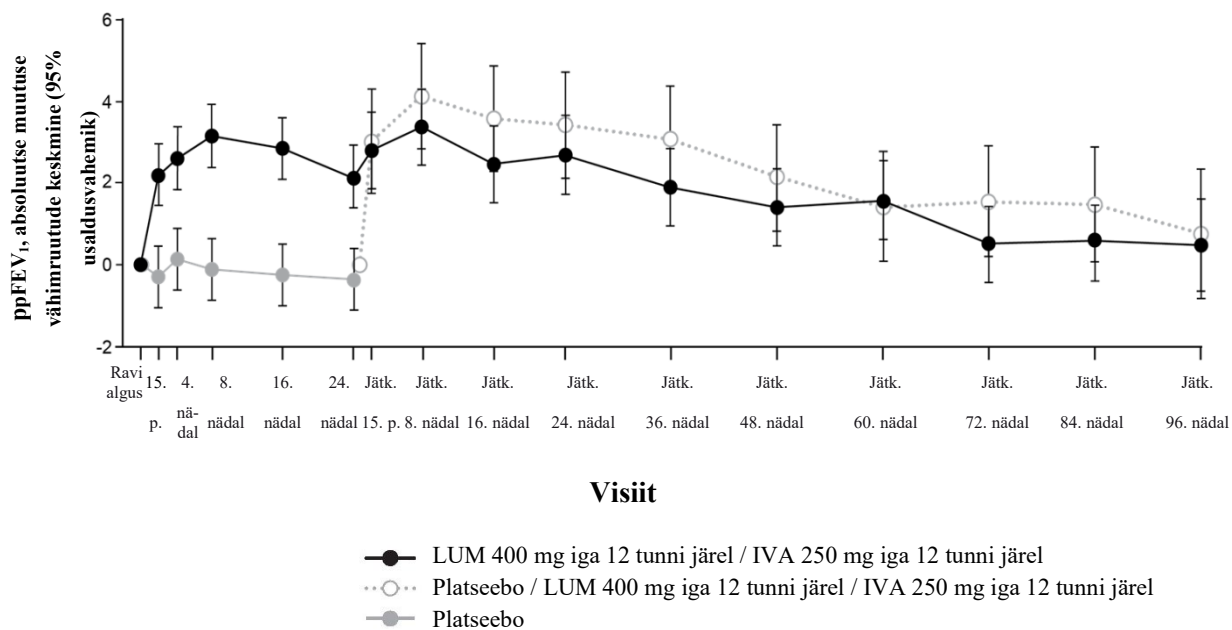
24. nädalaks oli kopsunähtude ägenemisteta patsientide osakaal lumakaftoor-/ivakaftoorravi saanud patsientidel oluliselt suurem kui platseebot kasutanud patsientidel. Koondanalüüsis oli ägenemiste sageduste suhe 24. nädalaks lumakaftoori/ivakaftooriga (lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel; n = 369) ravitud uuringus osalejatel 0,61 ($P < 0,0001$), mis esindas 39% vähenemist platseeboga võrreldes. Nähtude esinemissagedus aastas, arvestatuna 48 nädala kohta, oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,70 ja platseeborühmas 1,14. Ravi lumakaftoori/ivakaftooriga vähendas platseeboga võrreldes haiglaravi vajavate ägenemiste riski oluliselt, 61% (sageduste suhe = 0,39, $P < 0,0001$; nähtude sagedus 48 nädala kohta oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,17 ja platseeborühmas 0,45) ja vähendas intravenoossete antibiootikumidega ravi vajavaid ägenemisi 56% (sageduste suhe = 0,44, $P < 0,0001$; nähtude sagedus 48 nädala kohta oli lumakaftoori/ivakaftoori rühmas 0,25 ja platseeborühmas 0,58). Neid tulemusi ei loetud üksikuuringute hierarhilises analüüsis statistiliselt olulisteks.

Pikaajaline ohutuse ja efektiivsuse jätku-uuring

Uuring 809-105 oli III faasi paralleelrühmadega mitmekeskuseline ravimi asendamise jätku-uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, milles osalesid uuringute 809-103 ja 809-104 12-aastased ja vanemad patsiendid. Selle jätku-uuringu eesmärk oli hinnata pikajaalise lumakaftoor-/ivakaftoorravi ohutust ja efektiivsust. 1108 patsiendist, kes said uuringus 809-103 või 809-104 ükskõik millist ravi, määrati annused 1029 (93%) patsiendile, kes said uuringus 809-105 veel kuni 96 nädalat aktiivravi (lumakaftoor 600 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel või lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel) (s.t kokku kuni 120 nädalat). Selle jätku-uuringu esmane efektiivsuse analüüs hõlmas andmeid kuni uuringu 809-105 72. nädalani koos sensitiivsuse analüüsiga, mis hõlmas andmeid kuni uuringu 809-105 96. nädalani.

Lumakaftoori/ivakaftooriga uuringus 809-103 või 809-104 ravitud patsientidel püsis ravielse taseme suhtes saavutatud toime ka täiendava 96 nädala jooksul uuringus 809-105. Patsientidel, kes viidi platseebo kasutamiselt üle aktiivravi saamisele, täheldati sarnaseid tulemusi, nagu olid saavutatud lumakaftoori/ivakaftooriga uuringus 809-103 või 809-104 ravitud patsientidel (vt tabel 6). Uuringu 809-105 tulemused on esitatud joonisel 1 ja tabelis 7.

Joonis 1. FEV₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus ravieelsega võrreldes igal visiidil†



† Uuringutest 809-103, 809-104 ja 809-105.

Tabel 7. Lumakaftoori/ivakaftoori pikaajaline toime uuringus 809-105*

	Üleminek platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele (n = 176)**			lumakaftoor 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel (n = 369)†		
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (SD)	Vähimruut ude keskmine (95% CI)	P-väärtus	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% CI)	P-väärtus
Ravieelne ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Ravieelse ppFEV₁ absoluutne muutus (protsendipunktides)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Ravieelse ppFEV₁ suhteline muutus (%)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Ravieelne KMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Ravieelse KMI absoluutne muutus (kg/m²)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Ravieelne CFQ-R respiratoorse domeeni skoor (punktides)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus (punktides)						
Jätku-uuringu 72. nädal		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Kopsunähtude ägenemiste (nähtude) arv ** † ***						
Nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Haiglaravi vajanud nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Ravi intravenoossete antibiootikumidega vajanud nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) (esinemissagedus 48 nädala kohta)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Selles uuringus osales 72 nädalat 82% patsientidest (421 tingimustele vastanud 516 patsiendist); 42% osales 96 nädalat. Enamik ravi katkestanud patsientidest katkestas ravi ohutusega mitteseotud põhjustel.

** Uuringutest 809-103 ja 809-104 ületoodud patsiendid (platseebo rühmast lumakaftoori/ivakaftoori rühma) said ravi kokku kuni 96 nädalat. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel manustatava annuse rühm vastas soovitatud annustamisviisile.

*** Nähtude arv patsiendiaasta kohta annualiseeriti 48 nädala peale.

† Uuringutest 809-103 ja 809-104 ületoodud patsiendid (lumakaftoori/ivakaftoori rühmast lumakaftoori/ivakaftoori rühma) said ravi kokku kuni 120 nädalat. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel manustatava annuse rühm vastas soovitatud annustamisviisile.

‡ Platseebolt lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutamisele üleviidud rühma ravieelne tase oli uuringu 809-105 ravieelne tase. Lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel kasutanud rühma ravieelne tase oli uuringute 809-103 ja 809-104 ravieelne tase.

Uuring CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes heterotsügootsete tsüstilise fibroosiga patsientidega

Uuring 809-102 oli mitmekeskuseline, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga II faasi uuring tsüstilise fibroosiga 125 patsiendil, kes olid 18-aastased või vanemad ja kellel oli ppFEV₁ 40...90 (kaasa arvatud) ning ühes alleelis mutatsioon *F508del* ja teises alleelis mutatsioon, mis eeldatavalt põhjustab CFTR-i vähest produktsiooni või CFTR-i, mis ei reageeri ivakaftoorile *in vitro*.

Patsientidele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile kas lumakaftoori/ivakaftoori (n = 62) või platseebot (n = 63). Esmane tulemusnäitaja oli kopsufunktsiooni paranemine, mida määrati ppFEV₁ keskmise absoluutse muutusena 56. päevaks ravieelsega võrreldes. Ravi lumakaftoori/ivakaftooriga ei kutsunud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes olid *CFTR*-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes heterotsügootsed (ravi erinevus 0,60 [P = 0,5978]), esile ppFEV₁ olulist paranemist platseeboga võrreldes ega KMI ega kehamassi olulist paranemist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Uuringud tsüstilise fibroosiga 6- kuni nooremate kui 12-aastaste patsientidega, kes on CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed

Uuring 809-109 oli 24-nädalane platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring tsüstilise fibroosiga 204 patsiendil vanuses 6 kuni nooremad kui 12 aastat (keskmine vanus 8,8 aastat). Uuringus 809-109 hinnati uuringus osalejaid, kellel oli kopsude tühjenemise indeks (*lung clearance index*, LCI_{2,5}) algsel skriininguvisiidil $\geq 7,5$ (keskmine ravieelne LCI_{2,5} 10,28 [vahemik: 6,55 kuni 16,38]) ja skriinimisel ppFEV₁ ≥ 70 (keskmine ravieelne ppFEV₁ 89,8 [vahemik: 48,6 kuni 119,6]). Patsientidele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile kas lumakaftoori 200 mg / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel (n = 103) või platseebot (n = 101). Patsiendid, kellel oli 2 või rohkem maksafunktsiooni

analüüsi kõrvalekalletega (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 korda normi ülempiirist) või ALAT või ASAT > 5 korda normi ülempiirist või üldbilirubiin > 2 korda normi ülempiirist, jäeti välja.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli LCI_{2,5} absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes. Põhilised teised tulemusnäitajad olid hiigi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus 15. päevaks, 4. nädalaks ja 24. nädalaks (vt „Farmakodünaamilised toimed“), KMI absoluutne muutus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ja CFQ-R respiratoorse domeeni absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks. Need tulemused on esitatud allpool tabelis 8:

Tabel 8. Uuringu 809-109 esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

		Platseebo (n = 101)	LUM 200 mg / IVA 250 mg iga 12 tunni järel (n = 103)
Esmane tulemusnäitaja			
Kopsu tühjenemise indeksi (LCI_{2,5}) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks	Ravi erinevus	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Rühmasisene muutus	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Põhilised teised tulemusnäitajad*			
KMI absoluutne muutus 24. nädalaks (kg/m²)	Ravi erinevus	–	0,11 (P = 0,2522)
	Rühmasisene muutus	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus 24. nädalaks (punktides)	Ravi erinevus	–	2,5 (P = 0,0628)
	Rühmasisene muutus	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Uuringus olid põhilised teised ja muud teised tulemusnäitajad.

Kliiniliselt olulise muu teise tulemusnäitajana hinnati ka FEV₁ protsenti eeldatavast. Lumakaftoori/ivakaftooriga ravitavatel patsientidel oli ravi erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 24. nädalaks ravieelsega võrreldes 2,4 (P = 0,0182).

Uuringutes 809-011 ja 809-109 osalenud 6-aastased ja vanemad tsüstilise fibroosiga lapsed kaasati III faasi mitmekeskeselisse ravimi asendamise jätku-uuringusse (uuring 809-110). See jätku-uuring kavandati pikaajalise lumakaftoor-/ivakaftoorravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. 262 patsiendist, kes said uuringus 809-011 või 809-109 ükskõik millist ravi, manustati 239-le (91%) jätku-uuringus aktiivravi annuseid (6- kuni nooremad kui 12-aastased patsiendid lumakaftoori 200 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel; ≥ 12 aasta vanused patsiendid said lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel) veel kuni 96 nädala jooksul (s.t kokku kuni 120 nädalat) (vt lõik 4.8). Teised efektiivsusega seotud tulemused ja kopsunähtude ägenemise juhtude esinemissagedus patsiendiaasta kohta on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Lumakaftoori/ivakaftoori pikaajaline toime uuringus 809-110

	Üleminek platseebolt lumakaftoorile/ivakaftoorile (P-L/I) (n = 96)*		lumakaftoor/ivakaftoor – lumakaftoor/ivakaftoor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Ravieelne ja tulemusnäitaja	Keskmine (standard hälve)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusv ahemik)	Keskmine (SD)	Vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemi k)
	n = 101		n = 128	
Ravieelne LCI _{2.5} ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
LCI_{2.5} absoluutne muutus ravieelsega võrreldes				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Ravieelne KMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
KMI absoluutne muutus ravieelsega võrreldes (kg/m²)				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Ravieelne CFQ-R‡ Respiratoorse domeeni skoor (punktides)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
CFQ-R respiratoorse domeeni skoori absoluutne muutus (punktides)				
Jätku-uuringu 96. nädal		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Kopsunähtude ägenemiste (juhtude) arv (uuringu 809-109 FAS ja ROS)†				
Nähtude arv patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemi k)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Uuringus 809-109 platseeboga ravitud uuringus osalejad (n = 96), kes viidi jätku-uuringus üle LUM/IVA-aktiivravile (P-L/I). Kummaski algse uuringus [uuring 809-011 (n = 49) või uuring 809-109 (n = 94)] LUM/IVA-ravi saanud uuringus osalejad jätkasid jätku-uuringus LUM/IVA-aktiivravi (L/I-L/I).

‡Mõlema rühma (P-L/I ja L/I-L/I) ravieelne tase oli uuringute 809-011 ja 809-109 (algse uuringu) ravieelne tase ja vastav n tähendab algse uuringu analüüsikogumit.

** LCI lisauuringus osales L/I-L/I rühmast 117 uuringus osalejat ja P-L/I rühmast 96 uuringus osalejat.

†FAS = täielik analüüsikogum (n = 103) hõlmab uuringus osalejaid, kes said uuringutes 809-109 ja 809-110 L/I-ravi ja keda hinnati kumulatiivsel uuringuperioodil L/I suhtes; ROS = ravimi asendamisega kogum (n = 96) hõlmab uuringus

osalejaid, kes said uuringus 809-109 platseebot ja uuringus 809-110 L/I-d ja keda hinnati uuringus 809-110 uuringuperioodi jooksul.

Uuring 809-115: ohutuse ja talutavuse uuring tsüstilise fibroosiga 2- kuni 5-aastastel lastel, kes on CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed

Uuringus 809-115 hinnati 60 patsienti, kes olid skriinimise ajal vanuses 2 kuni 5 aastat (keskmine vanus algtasemel 3,7 aastat). Patsientidele manustati olenevalt nende kehakaalust toiduga segatud graanuleid iga 12 tunni järel, graanulite annuses lumakaftoor 100 mg/ivakaftoor 125 mg patsientidele kehakaaluga alla 14 kg (n = 19) või lumakaftoor 150 mg/ivakaftoor 188 mg patsientidele kehakaaluga 14 kg või rohkem (n = 41), 24 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile. Ravita ajal toime hindamiseks tegid patsiendid pärast 2-nädalast väljauhteperioodi ohutuse järelkontrolli visiidi.

Teisesteks tulemusnäitajateks olid higi kloriididesisalduse absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks ja higi kloriididesisalduse absoluutne muutus 26. nädalaks 24. nädalaga võrreldes (vt „Farmakodünaamilised toimed”) ja tabelis 10 loetletud tulemusnäitajad. Nende muutuste suuruse kliiniline asjakohasus tsüstilise fibroosiga 2 kuni 5 aasta vanustel lastel ei ole pikemaajalises ravis selgelt kindlaks määratud.

Tabel 10. Uuringu 809-115 teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Teisesed tulemusnäitajad*	LUM/IVA
Kehamassiindeksi (KMI) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	n = 57 0,27 95% usaldusvahemik: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Vanusele vastava KMI z-skoori absoluutne muutus	n = 57 0,29 95% usaldusvahemik: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Kehakaalu (kg) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	n = 57 1,4 95% usaldusvahemik: 1,2 1,7; P < 0,0001
Vanusele vastava kehakaalu z-skoori absoluutne muutus	n = 57 0,26 95% usaldusvahemik: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Kehapikkuse (cm) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	n = 57 3,6 95% usaldusvahemik: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Vanusele vastava kehapikkuse z-skoori absoluutne muutus	n = 57 0,09 95% usaldusvahemik: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Väljaheite elastaas-1 (FE-1) sisalduse (µg/g) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes**	n = 35 52,6 95% usaldusvahemik: 22,5; 82,7; P = 0,0012
LCI _{2,5}	n = 17 -0,58 95% usaldusvahemik: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Märkus: P-väärtused tabelis on nominaalsed.

* Loetletud tulemusnäitajate puhul on absoluutne muutus keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks.

** Kõigil patsientidel oli ravieelselt pankrease puudulikkus. Kolmel 48 patsiendist, kellel oli väljaheite elastaas-1 ravieelne väärtus < 100 µg/g, saavutati 24. nädalaks tase ≥ 200 µg/g.

Uuring 809-122: ohutuse ja talutavuse uuring tsüstilise fibroosiga lastel vanuses 1 kuni vähem kui 2 aastat, kes on CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed

Uuringu 809-122 B-osas hinnati esmase tulemusnäitajana ohutust ja talutavust 46 patsiendil 24 nädala jooksul (keskmine vanus ravi algul 18,1 kuud). Teiseste tulemusnäitajatena hinnati farmakokineetikat ja higi kloriididesisalduse absoluutset muutust 24. nädalal (vt "Farmakodünaamilised toimed"). Võttes arvesse patsientide kehakaalu skriinimise ajal, manustati neile lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile 24 nädala jooksul iga 12 tunni järel toiduga segatud graanuleid annuses 75 mg lumakaftoori/94 mg ivakaftoori graanuleid (patsientidele kehakaaluga 7 kg kuni < 9 kg) või 100 mg lumakaftoori/125 mg ivakaftoori graanuleid (patsientidele kehakaaluga 9 kg kuni < 14 kg) või lumakaftoori 150 mg / ivakaftoori 188 mg graanuleid (patsientidele kehakaaluga ≥ 14 kg). Ravimivaba perioodi mõju hindamiseks tulid patsiendid pärast 2-nädalast väljauhteperioodi ohutuse järelkontrolli visiidile.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Orkambi'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta tsüstilise fibroosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lumakaftoori kontsentratsioon (AUC) on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ligikaudu 2 korda suurem kui tsüstilise fibroosiga patsientidel. Ivakaftoori kontsentratsioon on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Pärast annustamist kaks korda ööpäevas saavutati lumakaftoori ja ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid plasmas tervetel uuringus osalejatel ligikaudu 7 ravipäevaga, lumakaftoori akumulatsiooni suhe oli ligikaudu 1,9. Ivakaftoori tasakaalukontsentratsioon on madalam kui kontsentratsioon 1. päeval lumakaftoori indutseeriva toime tõttu CYP3A-le (vt lõik 4.5).

Pärast lumakaftoori 400 mg iga 12 tunni järel / ivakaftoori 250 mg iga 12 tunni järel suukaudset manustamist täis kõhuga olid AUC_{0-12h} ja C_{max}-i keskmised väärtused tasakaalukontsentratsioonil ($\pm$ standardhälve) lumakaftooril vastavalt 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ning ivakaftooril vastavalt 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pärast ivakaftoori suukaudset manustamist ainsa ravimina 150 mg iga 12 tunni järel täis kõhuga olid keskmine AUC_{0-12h} ja C_{max} väärtus tasakaalukontsentratsioonil ($\pm$ standardhälve) vastavalt 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Imendumine

Pärast lumakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes lumakaftoori kontsentratsioon üldjuhul annusega proportsionaalselt vahemikus 50 mg kuni 1000 mg iga 24 tunni jooksul. Lumakaftoori kontsentratsioon suurenes ligikaudu 2,0-kordselt selle manustamisel koos rasva sisaldava toiduga võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Lumakaftoori mediaanne T_{max} (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (2,0; 9,0) tundi.

Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist koos lumakaftooriga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 150 mg-lt iga 12 tunni järel 250 mg-ni iga 12 tunni järel. Ivakaftoori kontsentratsioon suurenes selle manustamisel tervetele vabatahtlikele koos lumakaftooriga ligikaudu 3-kordselt manustamisel koos rasva sisaldava toiduga. Seetõttu tuleb lumakaftoori/ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. Ivakaftoori mediaanne T_{max} (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (2,0; 6,0) tundi.

Jaotumine

Lumakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga. Pärast suukaudset manustamist 400 mg iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga patsientidele täis kõhuga olid tüüpilised hinnangulised kesksed ja perifeersed jaotusruumalad (variatsioonikordaja (*coefficient of variation*, CV)) vastavalt 23,5 l (48,7%) ja 33,3 l (30,5%).

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Pärast ivakaftoori suukaudset manustamist 250 mg iga 12 tunni järel koos lumakaftooriga

olid tüüpilised hinnangulised kesksed ja perifeersed jaotusruumalad (CV) vastavalt 95,0 l (53,9%) ja 201 l (26,6%).

In vitro uuringute kohaselt on lumakaftoor rinnavähi resistentusvalgu (BCRP) substraat.

Biotransformatsioon

Lumakaftoor ei metaboliseeru inimesel ulatuslikult, sest enamus lumakaftoorist eritub muutumatul kujul väljaheitega. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub lumakaftoor põhiliselt oksüdatsiooni ja glükuronidatsiooni teel.

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerib ivakaftoori eelkõige CYP3A. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu kuuendiku ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui viiekümnendiku ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

Eritumine

Pärast lumakaftoori suukaudset manustamist eritub suurem osa lumakaftoorist (51%) muutumatul kujul väljaheitega. Lumakaftoori eritus vähesel määral muutumatul kujul uriini kaudu. Lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 26 tundi. Lumakaftoori tüüpiline hinnanguline kliirens CL/F (CV) oli tsüstilise fibroosiga patsientidel 2,38 l/h (29,4%).

Pärast ivakaftoori ainsa ravimina suukaudset manustamist eritub enamus ivakaftoorist (87,8%) pärast metaboliseerumist väljaheitega. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatul kujul uriini kaudu. Tervetel uuringus osalejatel on ivakaftoori poolväärtusaeg selle manustamisel koos lumakaftooriga ligikaudu 9 tundi. Ivakaftoori tüüpiline CL/F (CV) manustamisel koos lumakaftooriga oli tsüstilise fibroosiga patsientidel hinnanguliselt 25,1 l/h (40,5%).

Eirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast lumakaftoori/ivakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul oli mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh klass B, skoor 7...9) kontsentratsioon suurem (AUC_{0-12h} ligikaudu 50% ja C_{max} ligikaudu 30%) kui samade demograafiliste andmetega tervetel uuringus osalejatel. Kerge maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass A, skoor 5 kuni 6) mõju lumakaftoori farmakokineetikale selle manustamisel koos ivakaftooriga ei ole uuritud, kuid kontsentratsioon suureneb eeldatavalt vähem kui 50%.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidega (Child-Pugh klass C, skoor 10 kuni 15) ei ole uuringuid läbi viidud, kuid kontsentratsioon on eeldatavalt suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole lumakaftoori/ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult lumakaftoori kasutamisel eritusid lumakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 8,6% kogu radioaktiivsusest ja 0,18% muutumatul kujul lähteainena). Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult ivakaftoori kasutamisel eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs kerge ja mõõduka neerukahjustusega uuringus osalejatel suundumusi kliirensis ei näidanud (vt lõik 4.2).

Eakad

Lumakaftoori/ivakaftoori ohutust ja efektiivsust 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole hinnatud.

Sugu

Soo mõju lumakaftoori farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilise analüüsi abil, kasutades andmeid kliinilistest uuringutest, milles lumakaftoori kasutati koos ivakaftooriga. Tulemused ei näita lumakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilistes parameetrites meeste ja naiste vahelisi kliiniliselt olulisi erinevusi. Annuse kohandamine soost lähtuvalt ei ole vajalik.

Lapsed

Allpool tabelis 11 esitatud farmakokineetilise populatsioonide analüüsi põhjal on täiskasvanutel ja lastel esinevad kontsentratsioonid sarnased.

Tabel 11. Lumakaftoori ja ivakaftoori keskmine kontsentratsioon (standardhälve) vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Kehakaal	Annus	Lumakaftoori keskmine (standardhälve) AUC _{ss} (µg*h/ml)	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUC _{ss} (µg*h/ml)
1 aasta kuni < 2 aasta vanused patsiendid	7 kg kuni < 9 kg N = 1	lumakaftoori 75 mg / ivakaftoori 94 mg kotike iga 12 tunni järel	234	7,98
	9 kg kuni < 14 kg N = 44	lumakaftoori 100 mg / ivakaftoori 125 mg kotike iga 12 tunni järel	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥14 kg N = 1	lumakaftoori 150 mg / ivakaftoori 188 mg kotike iga 12 tunni järel	116	5,82
2- kuni 5-aastased patsiendid	< 14 kg N = 20	lumakaftoori 100 mg / ivakaftoori 125 mg kotike iga 12 tunni järel	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥ 14 kg N = 42	lumakaftoori 150 mg / ivakaftoori 188 mg kotike iga	217 (48,6)	5,90 (1,93)

		12 tunni järel		
6- kuni < 12-aastased patsiendid	- N = 62	lumakaftoor 200 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	203 (57,4)	5,26 (3,08)
12- kuni < 18-aastased patsiendid	- N = 98	lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	241 (61,4)	3,90 (1,56)
18-aastased ja vanemad patsiendid	- N = 55	lumakaftoor 400 mg / ivakaftoor 250 mg iga 12 tunni järel	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Märkus. Kontsentratsioonid alla 18-aastastel patsientidel on populatsiooni FK analüüsist. Kontsentratsioonid täiskasvanud patsientidel on mittekompartmentaalsetest analüüsist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Lumakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiaalseid uuringuid lumakaftoori potentsiaalse fototoksilisuse kohta ei ole läbi viidud; kuid kättesaadavate mittekliiniliste ja kliiniliste andmete põhjal fototoksilisust ei esine.

Ivakaftoor

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid ainult inimesele Orkambi'na manustamisel kasutatavatest maksimaalsetest kontsentratsioonidest tunduvalt suuremate kontsentratsioonide kasutamisel (hiirte, rottide ja koerte puhul vastavalt > 25-, > 45- ja > 35-kordsed), mis näitas nende vähest olulisust kliinilisel kasutamisel. Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Farmakoloogiline ohutus

Ivakaftoor avaldas kontsentratsioonist sõltuvat inhibeerivat toimet hERG (inimese kloonitud hERG-geeni) järelvooludele, IC₁₅ oli 5,5 µM, mis on võrreldav ivakaftoori C_{max}-iga (1,5 µM) lumakaftoori/ivakaftoori raviannuse korral. Koerte telemeetria uuringus ei täheldatud siiski QT-intervalli pikenemist ivakaftoori toimet ühekordsete annuste kuni 60 mg/kg kasutamisel ega EKG mõõtmistel koerte kuni 1-aastastes korduva annusega uuringutes annusetasemel 60 mg/kg ööpäevas (C_{max} 365 päeva pärast = 36,2 kuni 47,6 µM). Ivakaftoor kutsus koertel ühekordse suukaudse annuse kuni 60 mg/kg kasutamisel esile vererõhu parameetrite annusest sõltuvat, kuid mööduvat suurenemist (vt lõik 5.1).

Tiinus ja viljakus

Ivakaftoor ei olnud teratogeenne suukaudsel annustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele loote arengu organogeneesi etapil annustes, mis ületasid lumakaftoori/ivakaftoori raviannuse korral vastavalt ligikaudu 7 korda (ivakaftoori ja metaboliitide kontsentratsioon) ja 46 korda ivakaftoori kontsentratsiooni inimestel. Emasloomale toksilistes annustes põhjustas ivakaftoor rottidel loote

kehamassi vähenemist, kaelalülide, hüpoplastiliste roiete ja laineliste roiete hälvete esinemissageduse tõusu ning rinnaku anomaaliaid, sealhulgas fusioone. Nende leidude tähtsus inimestele ei ole teada.

Ivakaftoor kahjustas isastel ja emastel rottidel fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid annuses 200 mg/kg ööpäevas (millega saavutatud kontsentratsioonid olid vastavalt ligikaudu 11 ja 7 korda suuremad, kui saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava Orkambi annuse ivakaftoori komponendiga, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d, mis on ekstrapoleeritud selle loomaliigi 6-kuulise korduvtoksilisuse uuringu 90. päeva kontsentratsioonidest annusel 150 mg/kg ööpäevas ja embrüo/loote arengu pilootuuringu 17. tiinusepäeva kontsentratsioonidest), kui emasloomadele manustati annuseid enne tiinust ja tiinuse algusjärgus. Annustel ≤ 100 mg/kg ööpäevas (millega saavutatud kontsentratsioonid olid vastavalt ligikaudu 8 ja 5 korda suuremad, kui saavutatakse maksimaalse inimesele soovitatava Orkambi annuse ivakaftoori komponendiga, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d, mis on ekstrapoleeritud selle loomaliigi 6-kuulise korduvtoksilisuse uuringu 90. päeva kontsentratsioonidest annusel 100 mg/kg ööpäevas ja embrüo/loote arengu uuringu 17. tiinusepäeva kontsentratsioonidest) toimeid isaste ja emaste rottidel fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indeksitele ei täheldatud. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist läbi platsentaarbarjääri.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor ei põhjustanud tiinete rottide järeltulijatel arengudefekte suukaudsel manustamisel 100 mg/kg päevas tiinusest kuni poegimise ja võõrutamiseni (saadud kontsentratsioonid olid ligikaudu 4 korda suuremad, kui saavutatakse Orkambi komponendi ivakaftoori soovitud maksimaalse annusega inimesel, võttes aluseks ivakaftoori ja selle metaboliitide summeeritud AUC-d). Suuremate annuste kui 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel moodustasid elulemuse ja laktatsiooni indeksid vastavalt 92% ja 98% kontrollväärtustest, samuti vähenes järglaste kehakaal.

Loomade järglased

Noortel rottidel, kellele manustati ivakaftoori annuseid, mis olid 0,32-kordsed inimesele soovitatavad maksimaalsed annused, lähtudes ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist selle samaaegsel manustamisel lumakaftooriga Orkambi'na, täheldati katarakti. Katarakti ei täheldatud emaste rottide loodetel, keda oli ravitud loote arengu organogeneesi etapil, teataval määral piimaga enne võõrutamist ravimit saanud rotipoegadel ja ivakaftoori korduvtoksilisuse uuringutes. Nende leidude võimalik tähtsus inimestele ei ole teada.

Lumakaftoor ja ivakaftoor

Lumakaftoori ja ivakaftoori koos manustamisega läbiviidud korduvtoksilisuse uuringud ei näidanud kahjulikku toimet inimesele toksilisuse võimaliku lisandumise ja/või sünergia suhtes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Povidoon (K30)
Naatriumlaurüülsulfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast segamist on tõestatud segu stabiilsust ühe tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Orkambi graanulid on pakitud laminaatfooliumist [biaksaalse orientatsiooniga polüetüleen/tereftalaat/polüetüleen/foolium/polüetüleen (BOPET/PE/foolium/PE)] kotikesse.

Pakendis on 56 (4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest) kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19. november 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
North Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring Taotleja peab viima läbi heakskiidetud uuringuplaani kohaselt pikaajalise efektiivsuse uuringu haiguse progresseerumise võrdlemiseks mutatsiooni <i>F508del-CFTR</i> suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga lastel, kes on Orkambiga ravi alustamise ajal 1- kuni 5-aastased, samaaegses võrreldavas kohordis haiguse progresseerumisega tsüstilise fibroosiga lastel, keda ei ole kunagi Orkambi'ga ravitud, lisaks ajaloolisele kestevandmetega kohordile.	Vaheanalüüs: detsember 2022 Lõpparuanne: detsember 2025

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 28 tabletti)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orkambi 100 mg/125 mg tabletid
lumacaftorum/ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Hommikul

Õhtul

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND – MITMIKPAKEND – SINISE RAAMIGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 112 (4 pakendit, igas 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/001 112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 28 tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI SISEPAKEND****SINISE RAAMITA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakendi osa, eraldi ei müüda.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/001 112 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orkambi 200 mg/125 mg tabletid

lumacaftorum/ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Hommikul

Õhtul

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**Kasutusjuhised**

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril. Tarvitage see täielikult ära. Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Hommikul

Õhtul

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/006

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid

lumacaftorum/ivacaftorum

Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses
lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 150 mg lumakaftoori ja 188 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses
lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 150 mg lumakaftoori ja 188 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**Kasutusjuhised**

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril. Tarvitage see täielikult ära. Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Hommikul
Õhtul

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/007

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid
lumacaftorum/ivacaftorum

Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg lumakaftoori ja 94 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses

lumacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg lumakaftoori ja 94 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Graanulid

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**Kasutusjuhised**

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või sellest madalamal temperatuuril. Tarvitage see täielikult ära. Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Hommikul

Õhtul

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1059/008

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid

lumacaftorum/ivacaftorum

Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid lumakaftoor (*lumacaftorum*)/ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orkambi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Orkambi võtmist
3. Kuidas Orkambi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orkambi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orkambi ja milleks seda kasutatakse

Orkambi sisaldab kahte toimeainet, lumakaftoori ja ivakaftoori. See on ravim, mida kasutatakse tsüstilise fibroosi pikaajaliseks raviks 6-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on kopsudes lima voolu reguleerimisel olulise tsüstilise fibroosi transmembraanset juhtivust reguleeriva valgu (CFTR) geeni mõjutav spetsiifiline muutus (mida nimetatakse mutatsiooniks *F508del*). Mutatsiooniga inimestel produtseeritav CFTR-valk on ebanormaalne. Rakud sisaldavad CFTR-geeni kaht koopiat; Orkambi't kasutatakse patsientidel, kellel mutatsioon *F508del* mõjutab mõlemat koopiat (homosügootsed).

Lumakaftoor ja ivakaftoor parandavad koos toimides ebanormaalse CFTR-valgu funktsiooni. Lumakaftoor suurendab saadaval oleva CFTR-i hulka ja ivakaftoor aitab ebanormaalset valgul normaalsemalt toimida.

Orkambi võib aidata teil hingata, parandades teie kopsufunktsiooni. Võite ka märgata, et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Orkambi võtmist

Orkambi't ei tohi võtta

- kui olete lumakaftoori, ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orkambi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Orkambi't ei tohi kasutada patsientidel, **kellel ei ole CFTR-geenis kahte mutatsiooni *F508del* koopiat.**

Enne Orkambi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teile on öeldud, et teil on **maksa- või neeruhaigus**, sest teie arst võib vajadusel Orkambi annust kohandada.

Mõnel Orkambi kasutajal on sageli esinenud vereanalüüsides maksanäitajate kõrvalekaldeid. Öelge oma arstile kohe, kui teil on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksaprobleemide tunnus:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremas ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin
- segaduses olek

Enne Orkambi kasutamist ja kasutamise ajal, eriti esimesel aastal, peab arst tegema teile vereanalüüse maksa kontrollimiseks.

Orkambi võtmise ajal on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), mis tavaliselt algab ravi esimese kolme kuu jooksul. Öelge kohe arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest: kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted, mis võivad olla depressiooni nähud.

Ravi alustamisel Orkambi'ga esines eriti halvenenud kopsutalitlusega patsientidel respiratoorseid nähte, näiteks **õhupuudust või pitsitustunnet rinnus või hingamisteede kitsenemist**. Kui teil on kopsude talitus halb, võib arst jälgida teid Orkambi kasutamist alustades hoolikamalt.

Mõnel Orkambi'ga ravitud patsiendil tekkis **vererõhu tõus**. Teie arst võib jälgida ravi ajal Orkambi'ga teie vererõhku.

Mõnel Orkambi ja ainult ivakaftooriga (Orkambi üks komponent) ravitud lapsel ja noorukil on täheldatud **ebaloomulikku silmaläätse** (katarakti) ilma nägemiskahjustuseta. Arst võib teile teha silmade läbivaatusi enne ravi ja ravi ajal Orkambi'ga.

Orkambi't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellele on tehtud **elundi siirdamine**.

Alla 6-aastased lapsed

Orkambi tablette ei tohi kasutada alla 6-aastastel lastel. Alla 6-aastastele lastele sobivad paremini selle ravimi muud ravimvormid (graanulid kotikeses), küsige selle kohta oma arstilt või apteekrilt.

Muud ravimid ja Orkambi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile eelkõige, kui kasutate mõnda järgmist ravimit:

- antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), näiteks: telitromütsiin, klaritromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, erütromütsiin
- krampidevastased ravimid (kasutatakse epilepsiahoogude raviks), näiteks: fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin
- bensodiasepiinid (kasutatakse ärevuse või unetuse, erutatuse jms raviks), näiteks: midasolaam, triasolaam
- seenevastased ravimid (kasutatakse seeninfektsioonide raviks), näiteks: flukonasool, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool
- immunosupressandid (kasutatakse pärast elundisiirdamist), näiteks: tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus
- taimsed ravimid, näiteks: naistepuna (*Hypericum perforatum*)
- allergiaravimid (kasutatakse allergiate ja/või astma raviks), näiteks: montelukast, feksofenadiin
- antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks), näiteks: tsitalopraam, esitalopraam, sertraliin, bupropioon
- põletikuvastased ravimid (kasutatakse põletiku raviks), näiteks: ibuprofeen
- H₂ antagonistid (kasutatakse maohappe vähendamiseks), näiteks: ranitidiin
- südameglükosiidid (kasutatakse kerge või mõõduka südame paispuudulikkuse ja südame rütmihäire, kodade virvenduse, raviks), näiteks: digoksiin
- antikoagulandid (kasutatakse veres ja veresoontes trombide moodustumise või suurenemise vältimiseks), näiteks: varfariin, dabigatraan
- rasestumisvastased ravimid (kasutatakse rasedusest hoidumiseks): suukaudsed, süstitavad ja implanteeritavad rasestumisvastased vahendid ja rasestumisvastased nahaplaastrid; nende hulka võivad kuuluda etünnüülöstradiool, noretindroon ja muud progestogeenid. Neid ei saa pidada efektiivseks rasestumisvastaseks vahendiks manustamisel samaaegselt Orkambi'ga.
- kortikosteroidid (kasutatakse põletiku raviks): metüülprednisoon, prednisoon
- prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse reflukshaiguse ja haavandite raviks): omeprasool, esomeprasool, lansoprasool
- suukaudsed hüpoglükeemiaravimid (kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks): repagliniid

Orkambi't saavate patsientide puhul on teatatud valepositiivsetest tulemustest tetrahüdrokannabinooli (kannabise aktiivse koostisosa) uriinist määramise sõeltestides. Teie arst võib nõuda tulemuste kinnitamiseks teist testi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Raseduse ajal on parem hoiduda Orkambi kasutamisest, kui võimalik, ning teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teile lapsele kõige parem. Ivakaftoor ja lumakaftoor erituvad rinnapiima. Kui kavatsete imetada, pidage enne Orkambi võtmist nõu arstiga. Teie arst otsustab, kas soovitada teil lõpetada imetamine või lõpetada ravi lumakaftoori/ivakaftooriga. Teie arst võtab arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravi kasulikkust teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Orkambi komponenti **ivakaftoori kasutavatel patsientidel on esinenud pearinglust**, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pearingluse tekkimisel ärge juhtige autot ega käsitlege masinaid kuni nende sümptomite kadumiseni.

Kui lapsel esineb Orkambi võtmise ajal pearinglust, on lapsel soovitatav hoiduda kuni sümptomite kadumiseni jalgrattaga sõitmisest või muudest täit tähelepanu nõudvatest tegevustest.

Orkambi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Orkambi't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus

Soovitatav annus 6-aastastele ja vanematele patsientidele on kaks tabletti hommikul ja kaks tabletti õhtul (12-tunniste vahedega). Seega tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga kokku neli tabletti ööpäevas.

Eri vanuserühmadele on Orkambi tabletil erinevad tugevused. Veenduge, et teile on antud õige tablett (allpool).

Vanus	Tabletid	Annus	
		Hommik	Õhtu
6 kuni < 12 aastat	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletti	2 tabletti
12 aastat ja vanemad	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletti	2 tabletti

Võite alustada Orkambi kasutamist ükskõik millisel nädalapäeval.

Kui teil on mõõdukad või rasked maksafunktsiooni häired, võib teie arst vajadusel vähendada Orkambi annust, sest teil ei toimu Orkambi eemaldamine maksast nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga inimestel.

- **Mõõdukad maksahäired:** annuse võib vähendada kahe tabletini hommikul ja ühe tabletini õhtul.
- **Rasked maksahäired:** annuse võib vähendada ühe tabletini hommikul ja ühe tabletini õhtul. Teie arst võib otsustada vähendada manustamissagedust olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest.

Manustamisviis

Orkambi on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Ärge tablette näridge, purustage ega lahustage.

Orkambi't on tähtis võtta koos rasva sisaldava toiduga, et saavutada ravimi õige sisaldus teie kehas. Vahetult enne või pärast Orkambi võtmist tuleb süüa rasva sisaldavat toidukorda või eina. Tsüstilise fibroosi ravijuhistes soovitatavad toidukorrad ja eined või standardsetes toitumisjuhistes sisalduvad toidukorrad on piisava rasvasisaldusega. Näiteks on rasva sisaldavad toidukorrad või eined või õliga valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toidud on näiteks:

- juust, täispiim, täispiimatooted
- liha, rasvane kala
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu)
- toitainerikkad batoonid või joogid

Kui võtate Orkambi't rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja käesolev infoleht kaasa. Teil võivad tekkida kõrvalnähud, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvalnähud.

Kui te unustate Orkambi't võtta

Võtke vahelejäanud annus koos rasva sisaldava toiduga, kui vahelejäanud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Orkambi võtmise

Peaksite jätkama ravimi võtmist arsti juhiste kohaselt, isegi kui tunnete end hästi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Allpool on loetletud Orkambi ja ainult ivakaftoori (ühe Orkambi's sisalduva toimeaine) kasutamisel esinenud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida Orkambi kasutamisel.

Orkambi **tõsised kõrvaltoimed** olid muu hulgas maksaensüümide aktiivsuse tõus veres, maksakahjustus ja olemasoleva raske maksahaiguse halvenemine. Maksatalitluse halvenemine võib lõppeda surmaga. Neid tõsiseid kõrvaltoimeid esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st).

Öelge kohe arstile, kui teil tekib mõni järgmine sümptom:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- segasustunne
- tume uriin

Depressioon

Selle nähud on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline neist sümptomitest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- rögaga köha
- ninakinnisus
- õhupuudus
- peavalu
- kõhuvalu
- kõhulahtisus

- suurenenud rögaeritus
- iiveldus
- külmetus*
- pearinglus*
- rögas sisalduvate bakterite tüübi muutus*

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- pitsitustunne rinnus
- hingamisteede kitsenemine
- ninakõrvalurgete kinnisus*
- ninakinnisus või eritis ninast
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kurguvalu
- neelupunetus*
- lööve
- kõhugaasid
- oksendamine
- ensüümi (kreatiinfosfokinaas) sisalduse tõus veres
- maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides
- ebaregulaarsed või valulikud menstruatsioonid
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas*
- kumin kõrvus*
- kõrvasisene punetus*
- sisekõrva häire (pearinglus või keerlemistunne)*
- mass rinnanäärmes*

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- ebanormaalsed menstruatsioonid, sealhulgas menstruatsioonide puudumine või harvenemine või sagedamad või vererohkemad menstruatsioonid
- vererõhu tõus
- kõrva ummistus*
- rinnapõletik*
- rinnanäärme suurenemine meestel*
- rinnanibu muutused või valu*

* Ainult ivakaftoori puhul täheldatud kõrvaltoimed.

Lastel esinevad täiendavad kõrvaltoimed

Lastel täheldatud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel esinevatega. Väiksematel lastel esineb siiski maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres sagedamini kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orkambi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil/blistril pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orkambi sisaldab

Toimeained on lumakaftoor ja ivakaftoor.

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid / Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos; naatriumkroskarmelloos; hüpromelloosatsetaatsuktsinaat; povidoon (K30); naatriumlaurüülsulfaat; ja magneesiumstearaat (vt lõik „Orkambi sisaldab naatriumi“).
- Tableti õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol; titaandioksiid (E171); makrogool 3350; talk; karmiinpunane (E120); briljantsinise FCF alumiiniumlakk (E133); ja indigokarmiini alumiiniumlakk (E132).
- Trükitint: šellak; must raudoksiid (E172); propüleenglükool; ja ammooniumhüdroksoid.

Kuidas Orkambi välja näeb ja pakendi sisu

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Orkambi 100 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad, ovaalsed tabletid (mõõtmed 14 × 7,6 × 4,9 mm), millele on trükitud musta tindiga ühele küljele “1V125”.

Orkambi 100 mg/125 mg on saadaval pakendis, milles on 112 õhukese polümeerikattega tabletti (4 pakendit, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti).

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Orkambi 200 mg/125 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on roosad, ovaalsed tabletid (mõõtmed 14 × 8,4 × 6,8 mm), millele on trükitud musta tindiga ühele küljele “2V125”.

Orkambi 200 mg/125 mg on saadaval mitmikpakendis 112 õhukese polümeerikattega tabletiga (4 pakendit, igas 28 õhukese polümeerikattega tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses
Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses
Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses
lumakaftoor (*lumacaftorum*)/ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne kui teie laps alustab ravimi võtmist, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Orkambi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps võtab Orkambi't
3. Kuidas Orkambi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Orkambi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Orkambi ja milleks seda kasutatakse

Orkambi sisaldab kahte toimeainet, lumakaftoori ja ivakaftoori. See on ravim, mida kasutatakse tsüstilise fibroosi pikaajaliseks raviks 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on kopsudes lima voolu reguleerimisel olulise tsüstilise fibroosi transmembraanset juhtivust reguleeriva valgu (CFTR) geeni mõjutav spetsiifiline muutus (mida nimetatakse mutatsiooniks *F508del*). Mutatsiooniga inimestel produtseeritav CFTR-valk on ebanormaalne. Rakud sisaldavad CFTR-geeni kaht koopiat; Orkambi't kasutatakse patsientidel, kellel mutatsioon *F508del* mõjutab mõlemat koopiat (homosügootsed).

Lumakaftoor ja ivakaftoor parandavad koos toimides ebanormaalse CFTR-valgu funktsiooni. Lumakaftoor suurendab saadaval oleva CFTR-i hulka ja ivakaftoor aitab ebanormaalset valgu normaalsemalt toimida.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps võtab Orkambi't

Orkambi't ei tohi kasutada

- kui teie laps on lumakaftoori, ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Orkambi andmist oma lapsele pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

Orkambi't ei tohi kasutada patsientidel, **kellel ei ole CFTR-geenis kahte mutatsiooni *F508del* koopiat.**

Enne Orkambi võtmist pidage nõu oma lapse arstiga, kui teile on öeldud, et teie lapsel on **maksa- või neeruhaigus**, sest arst võib vajadusel Orkambi annust kohandada.

Mõnel Orkambi kasutajal on sageli esinenud vereanalüüsides maksanäitajate kõrvalekaldeid. Öelge oma lapse arstile kohe, kui teie lapsel on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksaprobleemide tunnus:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremas ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin
- segaduses olek

Enne Orkambi kasutamist ja kasutamise ajal, eriti esimesel aastal, peab teie lapse arst tegema teie lapsele vereanalüüsi maksa kontrollimiseks.

Orkambi võtmise ajal on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), mis tavaliselt algab ravi esimese kolme kuu jooksul. Öelge kohe arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest: kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted, mis võivad olla depressiooni nähud.

Ravi alustamisel Orkambi'ga esines eriti halvenenud kopsutalitlusega patsientidel respiratoorseid nähte, näiteks **õhupuudust või pitsitustunnet rinnus või hingamisteede kitsenemist**. Kui teie lapsel on kopsude talitus halb, võib teie lapse arst jälgida teie last Orkambi kasutamist alustades hoolikamalt.

Mõnel Orkambi'ga ravitud patsiendil tekkis **vererõhu tõus**. Teie lapse arst võib jälgida ravi ajal Orkambi'ga teie lapse vererõhku.

Mõnel Orkambi ja ainult ivakaftooriga (Orkambi üks komponent) ravitud lapsel ja noorukil on täheldatud **ebaloomulikku silmaläätse** (katarakti) ilma nägemiskahjustuseta.

Arst võib teie lapsele teha silmade läbivaatusi enne ravi ja ravi ajal Orkambi'ga.

Orkambi't ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellele on tehtud **elundi siirdamine**.

Alla 1-aastased lapsed

Orkambi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole teada. Seetõttu ei tohi Orkambi't kasutada alla 1-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Orkambi

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps võtab või on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage arstile eelkõige, kui teie laps kasutab mõnda järgmist ravimit:

- antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks), näiteks: telitromütsiin, klaritromütsiin, rifampitsiin, rifabutiin, rifapentiin, erütromütsiin
- krampidevastased ravimid (kasutatakse epilepsiahoogude raviks), näiteks: fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin
- bensodiasepiinid (kasutatakse ärevuse või unetuse, erutatuse jms raviks), näiteks: midasolaam, triasolaam
- seenevastased ravimid (kasutatakse seeninfektsioonide raviks), näiteks: flukonasool, ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool
- immunosupressandid (kasutatakse pärast elundisiirdamist), näiteks: tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus
- taimsed ravimid, näiteks: naistepuna (*Hypericum perforatum*)
- allergiaravimid (kasutatakse allergiate ja/või astma raviks), näiteks: montelukast, feksofenadiin
- antidepressandid (kasutatakse depressiooni raviks), näiteks: tsitalopraam, esitalopraam, sertraliin, bupropioon
- põletikuvastased ravimid (kasutatakse põletiku raviks), näiteks: ibuprofeen
- H₂ antagonistid (kasutatakse maohappe vähendamiseks), näiteks: ranitidiin
- südameglükosiidid (kasutatakse kerge või mõõduka südame paispuudulikkuse ja südame rütmihäire, kodade virvenduse, raviks), näiteks: digoksiin
- antikoagulandid (kasutatakse veres ja veresoontes trombide moodustumise või suurenemise vältimiseks), näiteks: varfariin, dabigatraan
- rasestumisvastased ravimid (kasutatakse rasedusest hoidumiseks): suukaudsed, süstitavad ja implanteeritavad rasestumisvastased vahendid ja rasestumisvastased nahaplaastrid; nende hulka võivad kuuluda etüünlöstradiool, noretindroon ja muud progestogeenid. Neid ei saa pidada efektiivseks rasestumisvastaseks vahendiks manustamisel samaaegselt Orkambi'ga.
- kortikosteroidid (kasutatakse põletiku raviks): metüülprednisoloon, prednisoon
- prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse reflukshaiguse ja haavandite raviks): omeprasool, esomeprasool, lansoprasool
- suukaudsed hüpoglükeemiaravimid (kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks): repagliniid

Orkambi't saavate patsientide puhul on teatatud valepositiivsetest tulemustest tetrahüdrokannabinooli (kannabise aktiivse koostisosa) uriinist määramise sõeltestides. Teie lapse arst võib nõuda tulemuste kinnitamiseks teist testi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Orkambi komponenti **ivakaftoori** kasutavatel patsientidel on esinenud **pearinglust**, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Kui lapsel esineb Orkambi võtmise ajal pearinglust, on lapsel soovitatav hoiduda kuni sümptomite kadumiseni jalgrattaga sõitmisest või muudest täit tähelepanu nõudvatest tegevustest.

Orkambi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Orkambi't võtta

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arstiga.

Teie lapse arst määrab teie lapsele õige annuse. Teie laps peab jätkama kõikide oma kasutatavate ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst annab juhise mõne ravimi kasutamine lõpetada.

Soovitatav annus

Soovitatav annus 1-aastastele ja vanematele patsientidele on märgitud allpool tabelis. Orkambi't tuleb võtta hommikul ja õhtul (12-tunniste vahedega) koos rasva sisaldava toiduga.

Orkambi'l on erinevad tugevused olenevalt lapse vanusest ja kehakaalust. Veenduge, et teie lapsele on antud õige annus (allpool).

Vanus	Kehakaal	Ravim	Annus	
			Hommik	Õhtu
1 kuni < 2 aastat	7 kg kuni < 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses	Üks kotike	Üks kotike
	9 kg to < 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses	Üks kotike	Üks kotike
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses	Üks kotike	Üks kotike
2 kuni 5 aastat	< 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses	Üks kotike	Üks kotike
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses	Üks kotike	Üks kotike

Kui teie lapsel on mõõdukad või rasked maksafunktsiooni häired, võib teie lapse arst vajadusel vähendada Orkambi annust, sest teie lapsel ei toimu Orkambi eemaldamine maksast nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga lastel.

- **Mõõdukad maksahäired:** annuse võib vähendada ühe kotikeseni ööpäevas hommikul ja ühe kotikeseni ülepäeva õhtul.
- **Rasked maksahäired:** annuse võib vähendada ühe kotikeseni ööpäevas või harvemini hommikul. Õhtuti annust ei manustata.

Manustamisviis

Orkambi on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Võite alustada Orkambi kasutamist ükskõik millisel nädalapäeval.

Orkambi graanulite manustamine teie lapsele:

- Hoidke graanulite kotikest käes, löikejoon ülal.
- Raputage kotikest kergelt, et sisu alla langeks.
- Rebige või lõigake kotike löikejoone kohalt lahti.

- Segage kogu graanulitega kotikese sisu ühe teelusikatäie (5 ml) vanusele kohase pehme toidu või vedelikuga. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või jahedam. Vanusele kohased pehmed toiduained või vedelikud on näiteks püreeritud puu- või köögiviljad, maitsestatud jogurt, õunakaste, vesi, piim, rinnapiim, imiku toidusegu või mahl.
- Manustage ravim lapsele kohe pärast segamist. Kui see ei ole võimalik, manustage see ühe tunni jooksul pärast segamist. Segu tuleb kohe täielikult ära tarbida.
- Vahetult enne või vahetult pärast annustamist tuleb lapsele anda rasva sisaldav eine (allpool on toodud mõned näited).

Orkambi't on tähtis võtta koos rasva sisaldava toiduga, et saavutada ravimi õige sisaldus kehas. Tsüstilise fibroosi ravijuhistes soovitatavad toidukorrad ja eined või standardsetes toitumisjuhistes sisalduvad toidukorrad on piisava rasvasisaldusega. Näiteks on rasva sisaldavad toidukorrad või eined või või õliga valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toidud on näiteks:

- juust, rinnapiim, imiku toidusegu, täispiim, täispiimatooted
- liha, rasvane kala
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu)
- toitainerikkad batoonid või joogid

Kui teie laps võtab Orkambi't rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma lapse ravim ja käesolev infoleht kaasa. Teie lapsel võivad tekkida kõrvalnähud, sealhulgas allpool loetletud kõrvalnähud.

Kui te unustate oma lapsele Orkambi't anda

Andke vahelejäänud annus koos rasva sisaldava toiduga, kui vahelejäänud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge andke lapsele kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate oma lapsele Orkambi andmise

Andke Orkambi't oma lapsele seni, kuni teie lapse arst seda soovitab. Ärge lõpetage selle andmist enne, kui teie lapse arst seda soovitab. Peaksite jätkama ravimi andmist arsti juhiste kohaselt, isegi kui teie laps tunneb end hästi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Allpool on loetletud Orkambi ja ainult ivakaftoori (ühe Orkambi's sisalduva toimeaine) kasutamisel esinenud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida Orkambi kasutamisel.

Orkambi **tõsised kõrvaltoimed** olid muu hulgas maksaensüümide aktiivsuse tõus veres, maksakahjustus ja olemasoleva raske maksahaiguse halvenemine. Maksatalitluse halvenemine võib lõppeda surmaga. Neid tõsiseid kõrvaltoimeid esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st).

Öelge kohe arstile, kui teie lapsel tekib mõni järgmistest:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- segasustunne
- tume uriin

Depressioon

Selle nähud on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline neist sümptomitest.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- rögaga köha
- ninakinnisus
- õhupuudus
- peavalu
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- suurenenud rögaeritus
- iiveldus
- külmetus*
- pearinglus*
- rögas sisalduvate bakterite tüübi muutus*

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- pitsitustunne rinnus
- hingamisteede kitsenemine
- ninakõrvalurgete kinnisus*
- ninakinnisus või eritis ninast
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- kurguvalu
- neelupunetus*
- lööve
- kõhugaasid
- oksendamine
- ensüümi (kreatiinfosfokinaas) sisalduse tõus veres
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides
- ebaregulaarsed või valulikud menstruatsioonid
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas*
- kumin kõrvus*
- kõrvasisene punetus*
- sisekõrva häire (pearinglus või keerlemistunne)*
- mass rinnanäärmes*

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- ebanormaalsed menstruatsioonid, sealhulgas menstruatsioonide puudumine või harvenemine või sagedamad või vererohkemad menstruatsioonid
- vererõhu tõus
- kõrva ummistus*
- rinnapõletik*
- rinnanäärme suurenemine meestel*
- rinnanibu muutused või valu*

* Ainult ivakaftoori puhul täheldatud kõrvaltoimed.

Lastel esinevad täiendavad kõrvaltoimed

Lastel täheldatud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel esinevatega. Väiksematel lastel esineb siiski maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres sagedamini kui täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Orkambi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil/kotikesel pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma lapse apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida teie laps enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Orkambi sisaldab

Toimeained on lumakaftoor ja ivakaftoor.

Orkambi 75 mg/94 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg lumakaftoori ja 94 mg ivakaftoori.

Orkambi 100 mg/125 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 100 mg lumakaftoori ja 125 mg ivakaftoori.

Orkambi 150 mg/188 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 150 mg lumakaftoori ja 188 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on: mikrokristalliline tselluloos; naatriumkroskarmelloos; hüpromelloosatsetaatsuktsinaat; povidoon K30; ja naatriumlaurylsulfaat (vt lõik „Orkambi sisaldab naatriumi“).

Kuidas Orkambi välja näeb ja pakendi sisu

Orkambi graanulid on valged kuni valkjad.

Graanuleid turustatakse kotikestes.

Pakendis on 56 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest)

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.