

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos cor-de-rosa, com forma oval (dimensões 14 × 7,6 × 4,9 mm), com a impressão “1V125” em tinta preta num lado.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos cor-de-rosa, com forma oval (dimensões 14 × 8,4 × 6,8 mm), com a impressão “2V125” em tinta preta num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Orkambi comprimidos são indicados para o tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 6 ou mais anos de idade que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Orkambi só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da FQ. Caso se desconheça o genótipo do doente, deverá ser realizado um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença da mutação *F508del* nos dois alelos do gene *CFTR*.

Posologia

Tabela 1: Recomendações posológicas em doentes com 6 ou mais anos de idade

Idade	Dose	Dose diária total
6 a 11 anos	2 comprimidos de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas	lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg
12 anos ou mais	2 comprimidos de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas	lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg

Os doentes podem começar o tratamento em qualquer dia da semana.

Este medicamento deve ser tomado com alimentos contendo gorduras. Deve consumir-se uma refeição ou lanche contendo gorduras imediatamente antes ou depois da toma (ver secção 5.2).

Omissão da dose

Se tiverem decorrido menos de 6 horas após a omissão da dose, a dose programada deve ser tomada com alimentos contendo gorduras. Se tiverem decorrido mais de 6 horas, o doente deve ser informado de que deve aguardar até à dose programada seguinte. Não se deve tomar uma dose a dobrar para compensar a dose omitida.

Utilização concomitante de inibidores da CYP3A

Não é necessário um ajuste posológico quando são iniciados inibidores da CYP3A em doentes correntemente a tomar Orkambi. Contudo, ao iniciar-se o tratamento em doentes que estejam a tomar inibidores fortes da CYP3A, reduza a dose para um comprimido por dia (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 6 a 11 anos de idade; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 12 anos ou mais de idade) durante a primeira semana de tratamento para permitir ter em conta a indução do efeito de estado estacionário de lumacaftor. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada.

Se o tratamento for interrompido durante mais de uma semana e depois reiniciado em simultâneo com inibidores fortes da CYP3A, reduza a dose para um comprimido por dia (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 6 a 11 anos de idade; lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 12 anos ou mais de idade) durante a primeira semana de reinício do tratamento. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), recomenda-se uma redução da dose.

Não existe experiência com a utilização do medicamento em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), mas prevê-se que a exposição seja mais elevada do que em doentes com compromisso hepático moderado. Por conseguinte, após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento, Orkambi deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave, numa dose reduzida (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Para ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático, ver Tabela 2.

Tabela 2: Recomendações para o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático

Compromisso hepático	Ajuste posológico	Dose diária total
Compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh)	Sem ajuste posológico	<u>Em doentes com 6 a 11 anos de idade</u> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor <u>Em doentes com 12 anos ou mais de idade</u> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh)	<u>Em doentes com 6 a 11 anos de idade</u> 2 comprimidos de 100 mg/125 mg de manhã + 1 comprimido de 100 mg/125 mg à noite (12 horas mais tarde) <u>Em doentes com 12 anos ou mais de idade</u> 2 comprimidos de 200 mg/125 mg de manhã + 1 comprimido de 200 mg/125 mg à noite (12 horas mais tarde)	<u>Em doentes com 6 a 11 anos de idade</u> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor <u>Em doentes com 12 anos ou mais de idade</u> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh)	<u>Em doentes com 6 a 11 anos de idade</u> 1 comprimido de 100 mg/125 mg de manhã + 1 comprimido de 100 mg/125 mg à noite (12 horas mais tarde) ou dose diária reduzida <u>Em doentes com 12 anos ou mais de idade</u> 1 comprimido de 200 mg/125 mg de manhã + 1 comprimido de 200 mg/125 mg à noite (12 horas mais tarde) ou dose diária reduzida	<u>Em doentes com 6 a 11 anos de idade</u> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor ou dose diária reduzida <u>Em doentes com 12 anos ou mais de idade</u> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor ou dose diária reduzida

População pediátrica

A segurança e eficácia de Orkambi em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser informados de que têm de engolir os comprimidos inteiros. Os doentes não devem mastigar, dividir ou dissolver os comprimidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com FQ que são heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor não é eficaz em doentes com FQ que têm uma mutação *F508del* num alelo e um segundo alelo com uma mutação que se prevê resultar numa ausência de produção de CFTR ou que não é sensível ao ivacaftor *in vitro* (ver secção 5.1).

Doentes com FQ que têm uma mutação de regulação (Classe III) no gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que têm uma mutação de regulação (Classe III) num alelo do gene *CFTR*, com ou sem a mutação *F508del* no outro alelo. Como a exposição ao ivacaftor está muito significativamente reduzida quando administrado em associação com lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor não deve ser utilizado nestes doentes.

Reações adversas respiratórias

As reações adversas respiratórias (p. ex., desconforto no peito, dispneia, broncospasmo e respiração anormal) foram mais frequentes durante o início da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor. Foram observados acontecimentos respiratórios graves com maior frequência em doentes com um volume expiratório forçado em um segundo previsto em percentagem (ppFEV₁) < 40, sendo que os mesmos poderão levar à descontinuação do medicamento. A experiência clínica em doentes com um ppFEV₁ < 40 é limitada, recomendando-se uma monitorização adicional destes doentes durante o início da terapêutica (ver secção 4.8). Também se observou um declínio transitório no FEV₁ em alguns doentes após o início de lumacaftor/ivacaftor. Não existe experiência em iniciar-se o tratamento com lumacaftor/ivacaftor em doentes com exacerbações pulmonares, e iniciar o tratamento em doentes com exacerbações pulmonares não é aconselhável.

Efeito sobre a tensão arterial

Foi observado um aumento da tensão arterial em alguns doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A tensão arterial deve ser monitorizada periodicamente em todos os doentes durante o tratamento (ver secção 4.8).

Doentes com doença hepática avançada

Podem estar presentes anomalias da função hepática, incluindo doença hepática avançada, em doentes com FQ. Foi notificado agravamento da função hepática em doentes com doença hepática avançada. Foi notificada descompensação da função hepática, incluindo falência hepática que levou à morte, em doentes com FQ com cirrose preexistente com hipertensão portal medicados com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática avançada e apenas se os benefícios previstos superarem os riscos. Se lumacaftor/ivacaftor for utilizado nestes doentes, estes devem ser monitorizados frequentemente após o início do tratamento e a dose deve ser reduzida (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Reações adversas hepatobiliares

Foi notificada com frequência uma elevação das transaminases em doentes com FQ medicados com lumacaftor/ivacaftor. Em alguns casos, estas elevações foram associadas a elevações concomitantes da bilirrubina sérica total. Foram observadas elevações das transaminases com maior frequência em doentes pediátricos do que em doentes adultos (ver secção 4.8).

Como não se pode excluir uma associação com lesão hepática, recomenda-se a avaliação das provas da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de se iniciar lumacaftor/ivacaftor, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento e, depois, anualmente. Em doentes com antecedentes de elevações da ALT, da AST ou da bilirrubina, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

No caso de uma elevação significativa da ALT ou da AST, com ou sem bilirrubina elevada (ALT ou AST > 5 x o limite superior dos valores normais [LSN], ou ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN e/ou icterícia clínica), o tratamento com lumacaftor/ivacaftor deve ser descontinuado e os testes laboratoriais devem ser seguidos regularmente até à resolução das anomalias. Deve efetuar-se uma investigação minuciosa das potenciais causas e os doentes devem ser seguidos atentamente para ver se há progressão clínica. Após resolução das elevações das transaminases, terão de se considerar os benefícios e os riscos de recomeçar o tratamento (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Interações medicamentosas

Substratos das CYP3A

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A. Não se recomenda a coadministração com substratos sensíveis das CYP3A ou com substratos das CYP3A com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5).

Os contraceptivos hormonais, incluindo formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são fiáveis como método contraceptivo eficaz quando coadministrados com Orkambi (ver secção 4.5).

Indutores potentes das CYP3A

O ivacaftor é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5. Portanto, a coadministração com indutores potentes das CYP3A (p. ex., rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]) não é recomendada (ver secção 4.5).

Compromisso renal

Recomenda-se precaução durante a utilização de lumacaftor/ivacaftor em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

Cataratas

Foram notificados casos de opacidades não congénitas do cristalino, sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor em monoterapia. Embora, em alguns casos, estivessem presentes outros fatores de risco (como a utilização de corticosteroides e a exposição a radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao ivacaftor (ver secção 5.3).

Recomendam-se exames oftalmológicos no início e de seguimento em doentes pediátricos que iniciem tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Doentes após transplantação de órgãos

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Por conseguinte, a utilização em doentes transplantados não é recomendada. Ver secção 4.5 para interações com imunossuppressores.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base na exposição e doses indicadas, considera-se que o perfil de interação é o mesmo para todas as dosagens e formas farmacêuticas.

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A e o ivacaftor é um inibidor fraco das CYP3A, quando administrados em monoterapia. Existe a possibilidade de outros medicamentos afetarem lumacaftor/ivacaftor quando administrados concomitantemente, assim como de lumacaftor/ivacaftor afetar outros medicamentos.

Outros medicamentos que podem potencialmente afetar lumacaftor/ivacaftor

Inibidores das CYP3A

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com itraconazol, um inibidor potente das CYP3A, não teve qualquer impacto na exposição de lumacaftor, mas aumentou 4,3 vezes a exposição de ivacaftor. Devido ao efeito de indução do lumacaftor no estado de equilíbrio nas CYP3A, não se prevê que a exposição global de ivacaftor quando coadministrado com um inibidor das CYP3A exceda aquele valor quando administrado na ausência de lumacaftor numa dose de 150 mg, em intervalos de 12 horas, que é a dose aprovada para o ivacaftor em monoterapia.

Não são necessários ajustes posológicos quando são iniciados inibidores das CYP3A em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor. Contudo, quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar inibidores potentes das CYP3A, a dose deve ser ajustada (ver secções 4.2 e 4.4).

Não se recomendam ajustes posológicos quando utilizados com inibidores moderados ou fracos das CYP3A.

Indutores das CYP3A

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com rifampicina, um indutor potente das CYP3A, tem um efeito mínimo sobre a exposição do lumacaftor, mas diminuiu a exposição do ivacaftor (AUC) em 57%. Portanto, não se recomenda a coadministração de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes das CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4).

Não se recomendam ajustes posológicos quando utilizados com indutores moderados ou fracos das CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afetar outros medicamentos

Substratos das CYP3A

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A. O ivacaftor é um inibidor fraco das CYP3A quando administrado em monoterapia. Prevê-se que o efeito global da terapêutica de lumacaftor/ivacaftor seja a indução potente das CYP3A. Por conseguinte, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos das CYP3A pode diminuir a exposição destes substratos (ver secção 4.4).

Substratos da P-gp

Estudos *in vitro* indicaram que o lumacaftor tem o potencial de inibir e de induzir a P-gp (glicoproteína-P). Além disso, um estudo clínico com ivacaftor em monoterapia demonstrou que o ivacaftor é um inibidor fraco da P-gp. Portanto, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos da P-gp (p. ex., digoxina) pode alterar a exposição destes substratos.

Substratos da CYP2B6 e das CYP2C

A interação com substratos da CYP2B6 e da CYP2C não foi investigada *in vivo*. Estudos *in vitro* sugerem que o lumacaftor tem o potencial de induzir as CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; contudo, a inibição da CYP2C8 e da CYP2C9 também foi observada *in vitro*. Além disso, estudos *in vitro* sugerem que o ivacaftor pode inibir a CYP2C9. Por conseguinte, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor pode alterar (isto é, aumentar ou diminuir) a exposição dos substratos da

CYP2C8 e da CYP2C9, diminuir a exposição dos substratos da CYP2C19 e pode diminuir substancialmente a exposição dos substratos da CYP2B6.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para interagir com transportadores

Experiências *in vitro* mostram que o lumacaftor é um substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). A coadministração de Orkambi com medicamentos que inibem a BCRP pode aumentar a concentração plasmática de lumacaftor. O lumacaftor inibe o transportador de aniões orgânico (OAT) 1 e 3. O lumacaftor e o ivacaftor são inibidores da BCRP. A coadministração de Orkambi com medicamentos que são substratos para o transporte por OAT1/3 e BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos. O lumacaftor e o ivacaftor não são inibidores do OATP1B1, OATP1B3, e do transportador de catiões orgânico (OCT) 1 e 2. O ivacaftor não é um inibidor do OAT1 e do OAT3.

Interações estabelecidas e outras potencialmente significativas

A Tabela 3 apresenta o efeito estabelecido ou previsto de lumacaftor/ivacaftor sobre outros medicamentos ou o efeito de outros medicamentos sobre lumacaftor/ivacaftor. A informação presente na Tabela 3 deriva principalmente de estudos *in vitro*. As recomendações feitas no “Comentário clínico” na Tabela 3 baseiam-se em estudos de interação, relevância clínica ou interações previstas devido a vias de eliminação. As interações que têm a maior relevância clínica estão indicadas primeiro.

Tabela 3: Interações estabelecidas e outras potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antialérgicos: montelucaste	↔ LUM, IVA ↓ montelucaste Devido à indução das CYP3A/2C8/2C9 pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de montelucaste. Deve realizar-se uma monitorização clínica adequada, conforme necessário, quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de montelucaste, o que pode reduzir a sua eficácia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ fexofenadina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	Pode ser necessário um ajuste posológico da fexofenadina para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da fexofenadina.

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pela claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando se inicia claritromicina ou telitromicina em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor. A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de tratamento quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar claritromicina ou telitromicina. Deve considerar-se uma alternativa a estes antibióticos, como a azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da claritromicina e da telitromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pela eritromicina ↓ eritromicina Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com eritromicina. Deve considerar-se uma alternativa à eritromicina, como a azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da eritromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A por estes anticonvulsivantes ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes anticonvulsivantes não é recomendada. As exposições de ivacaftor e do anticonvulsivante podem diminuir significativamente, o que pode reduzir a eficácia das duas substâncias ativas.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Antifúngicos: itraconazol*, cetoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A por estes antifúngicos	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando estes antifúngicos são iniciados em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, cetoconazol, voriconazol Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de tratamento quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar estes antifúngicos.
	↓ posaconazol Devido à indução da UGT pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes antifúngicos não é recomendada. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para deteção do reaparecimento de infeções fúngicas se estes medicamentos forem necessários. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antifúngicos, o que pode reduzir a sua eficácia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pelo fluconazol	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com fluconazol.
	↓ fluconazol Devido à indução pelo LUM; o fluconazol é eliminado principalmente por excreção renal na forma de medicamento inalterado; contudo, observou-se uma redução modesta na exposição do fluconazol com indutores potentes	Pode ser necessária uma dose mais elevada de fluconazol para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de fluconazol, o que pode reduzir a sua eficácia.
Anti-inflamatórios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofeno Devido à indução das CYP3A/2C8/2C9 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de ibuprofeno para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de ibuprofeno, o que pode reduzir a sua eficácia.

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A pelos antimicobacterianos ↓ rifabutina Devido à indução das CYP3A pelo LUM ↔ rifampicina, rifapentina	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes antimicobacterianos não é recomendada. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor. Pode ser necessária uma dose mais elevada de rifabutina para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da rifabutina, o que pode reduzir a sua eficácia.
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estas benzodiazepinas não é recomendada. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá as exposições de midazolam e de triazolam, o que reduzirá a sua eficácia.
Contracetivos hormonais: etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios	↓ etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios Devido à indução das CYP3A/UGT pelo LUM	Os contracetivos hormonais, incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são fiáveis como método contracetivo eficaz quando coadministrados com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições de contracetivos hormonais, o que pode reduzir a sua eficácia.
Imunossupressores: ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus (utilizados após transplante de órgãos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes imunossupressores não é recomendada. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá a exposição destes imunossupressores, o que pode reduzir a eficácia destes imunossupressores. A utilização de lumacaftor/ivacaftor em doentes com transplante de órgãos não foi estudada.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Inibidores da bomba de prótons: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Devido à indução das CYP3A/2C19 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de inibidores da bomba de prótons para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes inibidores da bomba de prótons, o que pode reduzir a sua eficácia.
Produtos à base de plantas: Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A pelo hipericão	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com hipericão não é recomendada. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor.
Outros medicamentos concomitantes com relevância clínica		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ digoxina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	A concentração sérica de digoxina deve ser monitorizada e a dose deve ser titulada para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da digoxina.
Anticoagulantes: dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ dabigatran Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	A monitorização clínica adequada deve ser realizada quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Pode ser necessário um ajuste posológico do dabigatran para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição do dabigatran.
varfarina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ varfarina Devido à indução ou à inibição potencial da CYP2C9 pelo LUM	É necessário monitorizar a Razão Normalizada Internacional (INR) quando a varfarina é coadministrada com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da varfarina.
Antidepressivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Devido à indução das CYP3A/2C19 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada destes antidepressivos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antidepressivos, o que pode reduzir a sua eficácia.

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
bupropiona	↔ LUM, IVA ↓ bupropiona Devido à indução da CYP2B6 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de bupropiona para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da bupropiona, o que pode reduzir a sua eficácia.
Corticosteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada destes corticosteroides sistémicos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da metilprednisolona e da prednisona, o que pode reduzir a sua eficácia.
Bloqueadores de H₂: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ ranitidina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	Pode ser necessário um ajuste posológico da ranitidina para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da ranitidina.
Hipoglicemiantes orais: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Devido à indução das CYP3A/2C8 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de repaglinida para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da repaglinida, o que pode reduzir a sua eficácia.

Nota: ↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Com base em estudos de interações clínicas. Todas as outras interações apresentadas são interações previstas.

Testes de urina falso positivos para o THC

Houve relatos de testes de rastreio de urina falso positivos para o tetrahydrocannabinol (THC) em doentes a receberem Orkambi. Deve considerar-se um método de confirmação alternativo para verificar os resultados.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lumacaftor/ivacaftor em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) é limitada ou inexistente. Os estudos em animais com lumacaftor e ivacaftor não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento e toxicidade

reprodutiva, enquanto que se observaram efeitos com ivacaftor, apenas com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de lumacaftor/ivacaftor durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mãe exija tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Amamentação

Desconhece-se se o lumacaftor e/ou ivacaftor e metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de lumacaftor e ivacaftor no leite de ratos fêmea lactantes. Como tal, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis no ser humano sobre os efeitos de lumacaftor e/ou ivacaftor na fertilidade. O lumacaftor não teve efeitos nos índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea. O ivacaftor alterou os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ivacaftor, que é um dos componentes ativos de Orkambi, sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O ivacaftor pode causar tonturas (ver secção 4.8).

Os doentes que tenham tonturas enquanto estiverem a tomar Orkambi devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em estudos clínicos de Fase 3 foram dispneia (14,0% *versus* 7,8% com placebo), diarreia (11,0% *versus* 8,4% com placebo) e náuseas (10,2% *versus* 7,6% com placebo).

As reações adversas graves incluíram acontecimentos hepatobiliares, p. ex., elevações das transaminases, hepatite colestática e encefalopatia hepática.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas, identificadas com base nos estudos (ensaios 1 e 2) de Fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas em doentes com 12 ou mais anos de idade e num estudo (ensaio 7) controlado com placebo, de 24 semanas em doentes com 6 a 11 anos de idade, que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, estão apresentadas na Tabela 4 e identificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas observadas com ivacaftor isolado estão também apresentadas na Tabela 4. As reações adversas são ordenadas de acordo com a classificação de frequências do MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em doentes tratados com ivacaftor isolado

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	muito frequentes	Nasofaringite*

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
	frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores, rinite
Vasculopatias	pouco frequentes	Hipertensão
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	Cefaleias, tonturas*
	pouco frequentes	Encefalopatia hepática [†]
Afeções do ouvido e do labirinto	frequentes	Otalgia*, desconforto nos ouvidos*, acufeno*, hiperemia timpânica*, afeção vestibular*
	pouco frequentes	Congestão dos ouvidos*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	Congestão nasal, dispneia, tosse produtiva, aumento da expectoração
	frequentes	Respiração anormal, dor orofaríngea, congestão sinusal*, rinorreia, eritema faríngeo*, broncospasmo
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	Dor abdominal *, dor na parte superior do abdómen, diarreia, náuseas
	frequentes	Flatulência, vômitos
Afeções hepatobiliares	frequentes	Elevações das transaminases
	pouco frequentes	Hepatite colestática [‡]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	Erupção cutânea
Doenças dos órgãos genitais e da mama	frequentes	Menstruação irregular, dismenorreia, metrorragia, massa na mama*
	pouco frequentes	Menorragia, amenorreia, polimenorreia, inflamação da mama*, ginecomastia*, afeção dos mamilos*, dor nos mamilos*, oligomenorreia
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	Bactérias na expectoração*
	frequentes	Aumento da creatina fosfocinase no sangue
	pouco frequentes	Aumento da tensão arterial

* As reações adversas e frequências observadas em doentes em estudos clínicos com ivacaftor em monoterapia.

[†] 1 doente num total de 738

[‡] 2 doentes num total de 738

Os dados de segurança de 1.029 doentes, com 12 ou mais anos de idade, que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* tratados com lumacaftor/ivacaftor durante mais 96 semanas no estudo de continuação de segurança e eficácia a longo prazo (ensaio 3), foram semelhantes aos dos estudos controlados com placebo, de 24 semanas (ver secção 5.1).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas hepatobiliares

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência dos níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 0,8%, 2,0% e 5,2% e de 0,5%, 1,9% e 5,1%, em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e com placebo, respetivamente. As incidências de reações adversas relacionadas com as transaminases foram de 5,1% e de 4,6%, respetivamente, em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e naqueles que receberam placebo. Sete doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor tiveram reações adversas hepáticas graves com transaminases elevadas, 3 dos quais com elevação concomitante da bilirrubina total. Após descontinuação de lumacaftor/ivacaftor, as

provas da função hepática voltaram aos valores iniciais ou melhoraram consideravelmente em todos os doentes (ver secção 4.4).

Em 7 doentes com cirrose e/ou hipertensão portal preexistentes que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3, controlados com placebo, observou-se agravamento da função hepática com aumento da ALT, AST e bilirrubina, e observou-se encefalopatia hepática num doente. Este acontecimento ocorreu no período de 5 dias após o início da administração e resolveu-se após descontinuação de lumacaftor/ivacaftor (ver secção 4.4).

Após a comercialização, foram notificados casos de descompensação da função hepática, incluindo falência hepática que levou à morte, em doentes com FQ com cirrose preexistente com hipertensão portal tratados com lumacaftor/ivacaftor (ver secção 4.4).

Reações adversas respiratórias

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência de reações adversas respiratórias (p. ex., desconforto no peito, dispneia, broncospasmo e respiração anormal) foi de 26,3% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com 17,0% em doentes que receberam placebo. A incidência destas reações adversas foi mais frequente em doentes com um FEV₁ pré-tratamento mais baixo. Aproximadamente três quartos dos acontecimentos começaram durante a primeira semana de tratamento e, na maioria dos doentes, os acontecimentos resolveram-se sem interrupção do tratamento. A maior parte das reações adversas tiveram uma intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não resultaram em descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Durante um estudo clínico (ensaio 5) de Fase 3b, de 24 semanas, sem ocultação, com 46 doentes com 12 anos de idade ou mais, com doença pulmonar avançada (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ médio de 29,1 no início do tratamento (intervalo: 18,3 a 42,0)], a incidência de reações adversas respiratórias foi de 65,2%. No subgrupo de 28 doentes que foram iniciados com a dose completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos de 12 em 12 horas), a incidência foi de 71,4%, e nos 18 doentes que foram iniciados com uma dose reduzida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido de 12 em 12 horas durante um máximo de 2 semanas e, subsequentemente, aumentada para a dose completa), a incidência foi de 55,6%. Dos doentes que foram iniciados com lumacaftor/ivacaftor com a dose completa, um doente teve uma reação adversa respiratória grave, subsequentemente reduziu-se a dose de três doentes, e três doentes descontinuaram o tratamento. Não se observaram reações adversas respiratórias graves, reduções da dose ou descontinuações em doentes que foram iniciados com metade da dose (ver secção 4.4).

Anomalias menstruais

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência de anomalias menstruais (amenorreia, dismenorreia, menorragia, menstruação irregular, metrorragia, oligomenorreia e polimenorreia) combinadas foi de 9,9 % em doentes do sexo feminino tratadas com lumacaftor/ivacaftor e de 1,7% em mulheres tratadas com placebo. Estes acontecimentos menstruais ocorreram mais frequentemente no subconjunto de doentes do sexo feminino que estavam a tomar contraceptivos hormonais (25,0%) em relação às doentes que não estavam a tomar contraceptivos hormonais (3,5%) (ver secção 4.5). A maior parte destas reações adversas tiveram uma intensidade ligeira ou moderada e não foram graves. Nas doentes tratadas com lumacaftor/ivacaftor, aproximadamente, dois terços destas reações resolveram-se e a duração mediana foi de 10 dias.

Aumento da tensão arterial

Durante os ensaios 1e 2, foram notificadas reações adversas relacionadas com um aumento da tensão arterial (p. ex., hipertensão, aumento da tensão arterial) em 0,9% (7/738) dos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em nenhum dos doentes que receberam placebo.

Nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor (tensão sistólica média de 114 mmHg e tensão diastólica média de 69 mmHg no início do estudo), o aumento máximo da tensão arterial sistólica e diastólica médias desde o início do estudo foi de 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, respetivamente. Nos doentes que receberam placebo (tensão sistólica média de 114 mmHg e tensão diastólica média de 69 mmHg no início do estudo), o aumento máximo da tensão arterial sistólica e diastólica médias desde o início do estudo foi de 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, respetivamente.

A proporção de doentes que tiveram um valor da tensão arterial sistólica > 140 mmHg ou uma tensão arterial diastólica > 90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões, foi de 3,4% e 1,5% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor, respetivamente, em comparação com 1,6% e 0,5% em doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

População pediátrica

Avaliaram-se os dados de segurança de 60 doentes com 2 a 5 anos de idade (ensaio 8), 161 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaios 6 e 7) e em 194 doentes com 12 a 17 anos de idade, com FQ, que são homozigotos para a mutação *F508del* e que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos clínicos. Os doentes com 12 a 17 anos de idade foram incluídos nos ensaios 1 e 2.

O perfil de segurança nestes doentes pediátricos é, geralmente, consistente com o de doentes adultos.

Os dados de segurança a longo prazo, provenientes de um estudo de continuação e extensão de 96 semanas, em 57 doentes com 2 anos de idade ou mais que eram homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, foram geralmente consistentes com o estudo original de 24 semanas em doentes com 2 a 5 anos de idade (ensaio 8) e com os dados de segurança em doentes com 6 a 11 anos de idade.

Os dados de segurança a longo prazo, provenientes de um estudo de continuação e extensão de 96 semanas, em 239 doentes com 6 anos de idade ou mais que eram homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (ensaio 9) foram geralmente consistentes com os estudos originais de 24 semanas em doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 6 e ensaio 7).

Descrição de reações adversas selecionadas de doentes com 6 a 11 anos de idade

Reações adversas hepatobiliares

Durante o estudo clínico de Fase 3, sem ocultação, de 24 semanas, em 58 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 6), a incidência de níveis máximos de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 5,3%, 8,8% e 19,3%. Não houve doentes com níveis de bilirrubina total > 2 x LSN. A administração da dose de lumacaftor/ivacaftor manteve-se ou foi retomada com êxito após interrupção em todos os doentes com elevações das transaminases, exceto num doente que descontinuou o tratamento permanentemente.

Durante o estudo clínico de Fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas, em 204 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 7), a incidência de níveis máximos de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 1,0%, 4,9% e 12,6% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e de 2,0%, 3,0% e 7,9% nos doentes tratados com placebo. Não houve doentes com níveis de bilirrubina total > 2 x LSN. Dois doentes no grupo do lumacaftor/ivacaftor e dois doentes no grupo do placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a elevações das transaminases.

Reações adversas respiratórias

Durante o estudo clínico de Fase 3 (ensaio 6), sem ocultação, de 24 semanas em 58 doentes com 6 a 11 anos de idade (o ppFEV₁ inicial médio foi de 91,4), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 6,9% (4/58).

Durante o estudo clínico (ensaio 7) controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com 6 a 11 anos (o ppFEV₁ inicial médio foi de 89,8), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 18,4% nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e de 12,9% nos doentes com placebo. Observou-se um declínio no ppFEV₁ no início da terapêutica durante as avaliações de espirometria seriada pós-dose. A alteração absoluta entre a pré-dose às 4-6 horas e a pós-dose foi de -7,7 no dia 1 e de -1,3 no dia 15 nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. O declínio pós-dose ficou resolvido até à semana 16.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com lumacaftor/ivacaftor. O tratamento da sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

As reações adversas que ocorreram numa incidência aumentada de $\geq 5\%$ no período de dose supraterapêutica, em comparação com o período de dose terapêutica, foram cefaleias, erupção cutânea generalizada e aumento das transaminases.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema respiratório; código ATC: R07AX30

Mecanismo de ação

A proteína CFTR é um canal de cloretos que está presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação *F508del* afeta a proteína CFTR de várias maneiras, causando principalmente um defeito no processamento e tráfico celulares que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular. A pequena quantidade de *F508del*-CFTR que atinge a superfície celular tem uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de regulação do canal). O lumacaftor é um corretor da CFTR que atua diretamente sobre a *F508del*-CFTR para melhorar o seu processamento e tráfico celulares, aumentando assim a quantidade de CFTR funcional na superfície celular. O ivacaftor é um potenciador da CFTR que facilita o aumento do transporte de cloretos potenciando a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da proteína CFTR na superfície celular. O efeito combinado de lumacaftor e ivacaftor produz um aumento da quantidade e da função de *F508del*-CFTR na superfície celular, resultando no aumento do transporte de iões cloreto. Os mecanismos exatos pelos quais o lumacaftor melhora o processamento e tráfico celulares da *F508del*-CFTR e o ivacaftor potencia a *F508del*-CFTR não são conhecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no cloreto no suor

As alterações do cloreto no suor em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram avaliadas num ensaio clínico de Fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, em doentes com FQ com 18 ou mais anos de idade. Neste ensaio, 10 doentes (homozigotos para a mutação *F508del*-CFTR) concluíram o tratamento com lumacaftor isolado numa dose de 400 mg q12h durante 28 dias seguido da adição de ivacaftor na dose de 250 mg q12h durante mais 28 dias, e 25 doentes (homozigotos ou heterozigotos para *F508del*) concluíram o tratamento com placebo. A diferença entre tratamentos entre lumacaftor isolado na dose de 400 mg q12h e o placebo, avaliada como a alteração média do cloreto no suor desde o início até ao dia 28, foi estatisticamente significativa com um valor de -8,2 mmol/l (IC 95%: -14, -2). A diferença entre tratamentos entre a associação de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo, avaliada como a alteração média do cloreto no suor desde o início até ao dia 56, foi estatisticamente significativa com um valor de -11 mmol/l (IC 95%: -18, -4).

No ensaio 7 (ver Eficácia e segurança clínicas) em doentes homocigotos para a mutação *F508del-CFTR* com 6 a 11 anos de idade, a diferença entre tratamentos (média dos LS) no cloreto no suor para a alteração absoluta na semana 24 em comparação com o placebo foi de -24,9 mmol/l (P nominal < 0,0001). A diferença entre tratamentos (média dos LS) no cloreto no suor para a alteração absoluta média no dia 15 e na semana 4 em comparação com o placebo foi de -20,8 mmol/l (IC de 95%: -23,4; -18,2; P nominal < 0,0001).

Alterações do FEV₁

As alterações do ppFEV₁ em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram também avaliadas no ensaio de Fase 2, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com FQ com 18 anos de idade ou mais. A diferença entre tratamentos entre lumacaftor isolado na dose de 400 mg q12h e o placebo, avaliado pela alteração absoluta média do ppFEV₁ desde o início até ao dia 28, foi de -4,6 pontos percentuais (IC 95%: -9,6; 0,4), de 4,2 pontos percentuais (IC 95%: -1,3; 9,7) desde o início até ao dia 56 e de 7,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,6; 12,8; estatisticamente significativo) (após adição de ivacaftor a lumacaftor em monoterapia) desde o dia 28 até ao dia 56.

Diminuição da frequência cardíaca

Durante os estudos de fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas, foi observada uma diminuição máxima de 6 batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca média, desde o início do estudo, no dia 1 e no dia 15, cerca de 4 a 6 horas após a administração da dose. Após o dia 15, a frequência cardíaca não foi monitorizada no período pós-administração de dose nestes estudos. A partir da semana 4, a alteração média da frequência cardíaca antes da administração variou entre 1 a 2 bpm abaixo dos valores no início do estudo, entre os doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A percentagem de doentes com valores da frequência cardíaca < 50 bpm em tratamento foi de 11% para os doentes que receberam lumacaftor/ivacaftor, em comparação com 4,9% para os doentes que receberam placebo.

Eletrofisiologia cardíaca

Não se observaram alterações significativas no intervalo QTc ou na tensão arterial num estudo clínico minucioso do QT que avaliou o lumacaftor 600 mg, uma vez por dia/ivacaftor 250 mg q12h e o lumacaftor 1000 mg uma vez por dia/ivacaftor 450 mg q12h.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaio em doentes com FQ, com 12 anos de idade ou mais, que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR

A eficácia de lumacaftor/ivacaftor em doentes com FQ que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* foi avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com 1.108 doentes com FQ clinicamente estáveis, dos quais 737 doentes foram aleatorizados e tratados com lumacaftor/ivacaftor. Os doentes nos dois ensaios foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para receberem 600 mg de lumacaftor uma vez por dia/250 mg de ivacaftor q12h, 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h ou placebo. Os doentes tomaram o medicamento em estudo com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapêuticas prescritas para a FQ (p. ex., broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa e solução salina hipertónica). Os doentes destes ensaios foram elegíveis para continuarem num estudo de prolongamento com ocultação simples.

O ensaio 1 avaliou 549 doentes com FQ que tinham 12 ou mais anos de idade (idade média: 25,1 anos) com um FEV₁ previsto em percentagem (ppFEV₁) no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV₁ médio de 60,7 [intervalo: 31,1 a 94,0]). O ensaio 2 avaliou 559 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média: 25,0 anos) com um ppFEV₁ no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV₁ médio de 60,5 [intervalo: 31,3 a 99,8]). Os doentes com antecedentes de colonização com microrganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou que tinham 3 ou mais provas da função hepática anormais (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 vezes o LSN ou uma bilirrubina total \geq 2 vezes o LSN) foram excluídos.

O critério de avaliação primário da eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta do ppFEV₁ na semana 24 em relação ao valor inicial. Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração relativa do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, a alteração absoluta do IMC em relação ao valor inicial, a alteração absoluta no Domínio Respiratório pelo CFQ-R em relação à pontuação inicial, a proporção de doentes que obtiveram uma alteração relativa $\geq 5\%$ do ppFEV₁ na semana 24 em relação ao valor inicial, e o número de exacerbações pulmonares (incluindo as que exigiram hospitalização ou terapêutica antibiótica IV) até à semana 24.

Nos dois ensaios, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppFEV₁ (Tabela 5). A melhoria média do ppFEV₁ foi rápida no início (dia 15) e manteve-se durante todo o período de tratamento de 24 semanas. No dia 15, a diferença entre tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo, no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, foi de 2,51 pontos percentuais nos ensaios 1 e 2 agrupados (P < 0,0001). Observaram-se melhorias do ppFEV₁ independentemente da idade, gravidade da doença, género e região geográfica. Os ensaios de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluíram 81 doentes com um ppFEV₁ < 40 no início do estudo. A diferença entre tratamentos neste subgrupo foi comparável à observada em doentes com o ppFEV₁ ≥ 40 . Na semana 24, a diferença entre tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, nos ensaios 1 e 2 agrupados, foi de 3,39 pontos percentuais (P = 0,0382) em doentes com um ppFEV₁ < 40 e de 2,47 pontos percentuais (P < 0,0001) em doentes com um ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabela 5: Resumo dos resultados primários e secundários principais no ensaio 1 e no ensaio 2*

		Ensaio 1		Ensaio 2		Agrupados (ensaio 1 e ensaio 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 369)
Alteração absoluta do ppFEV ₁ na semana 24 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P < 0,0001)
	Alteração intra-grupo	-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)
Alteração relativa do ppFEV ₁ na semana 24 (%)	Diferença entre tratamentos	–	4,15 (P=0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P < 0,0001)
	Alteração intra-grupo	-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)
Alteração absoluta do IMC na semana 24 (kg/m ²)	Diferença entre tratamentos	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Alteração intra-grupo	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)
Alteração absoluta da Pontuação do Domínio Respiratório pelo CFQ-R na semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Alteração intra-grupo	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)

		Ensaio 1		Ensaio 2		Agrupados (ensaio 1 e ensaio 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 369)
Proporção de doentes com uma alteração relativa $\geq 5\%$ do ppFEV₁ na semana 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Razão de probabilidades	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Número de exacerbações pulmonares até à semana 24	N.º de acontecimentos (taxa por 48 semanas)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Razão entre taxas	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

*Em cada estudo, foi realizado um procedimento hierárquico de testes relativamente aos critérios de avaliação primário e secundários em cada braço de tratamento ativo vs. placebo; em cada passo, $P \leq 0,0250$ e todos os testes anteriores que também satisfizessem este nível de significância eram necessários para a significância estatística.

†Indica uma significância estatística confirmada no procedimento hierárquico de testes.

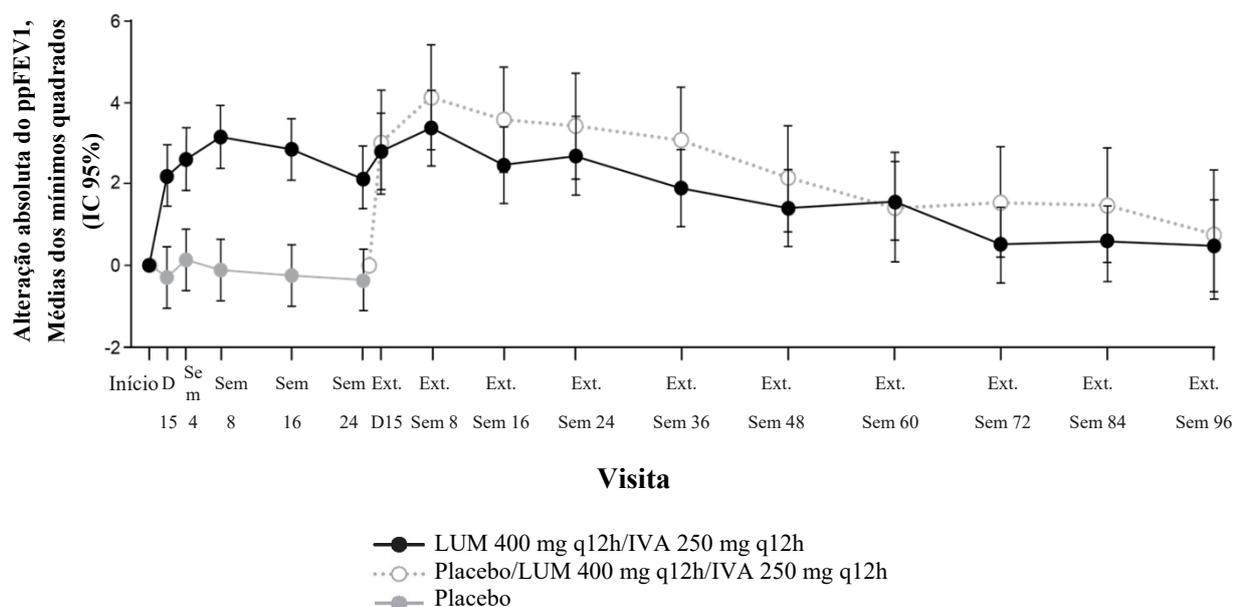
Na semana 24, a proporção de doentes que permaneceram sem exacerbações pulmonares foi significativamente mais elevada nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo. Na análise agrupada, a razão entre taxas de exacerbações até à semana 24 em indivíduos tratados com lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h; n = 369) foi de 0,61 ($P < 0,0001$), representando uma redução de 39% em relação ao placebo. A taxa de acontecimentos por ano, anualizada para 48 semanas, foi de 0,70 no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 1,14 no grupo do placebo. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor diminuiu significativamente o risco de exacerbações que exigiram hospitalização *versus* placebo em 61% (razão entre taxas = 0,39, $P < 0,0001$; taxa de acontecimentos por 48 semanas de 0,17 com lumacaftor/ivacaftor e 0,45 com placebo) e reduziu as exacerbações que exigiram tratamento com antibióticos intravenosos em 56% (razão entre taxas = 0,44, ($P < 0,0001$); taxa de acontecimentos por 48 semanas de 0,25 com lumacaftor/ivacaftor e 0,58 com placebo). Estes resultados não foram considerados estatisticamente significativos no âmbito da hierarquia de testes para os estudos individuais.

Ensaio de continuação da segurança e da eficácia a longo prazo

O ensaio 3 foi um estudo de continuação e extensão, multicêntrico, em grupos paralelos, de Fase 3, em doentes com FQ, que incluiu doentes com 12 ou mais anos de idade do ensaio 1 e do ensaio 2. Este ensaio de extensão foi concebido para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com lumacaftor/ivacaftor. Dos 1.108 doentes que foram submetidos a qualquer dos tratamentos no ensaio 1 ou no ensaio 2, administraram-se as doses a 1.029 (93%), que foram submetidos ao tratamento ativo (lumacaftor 600 mg uma vez por dia/ivacaftor 250 mg q12h ou lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) no ensaio 3 durante 96 semanas adicionais (i.e. até um total de 120 semanas). A análise primária da eficácia deste estudo de extensão incluiu dados até à semana 72 do ensaio 3 com uma análise da sensibilidade que incluiu dados até à semana 96 do ensaio 3.

Os doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor no ensaio 1 ou ensaio 2 apresentaram um efeito que se manteve em relação ao valor inicial após 96 semanas adicionais no decorrer do ensaio 3. Observaram-se alterações semelhantes nos doentes que passaram do placebo para o tratamento ativo às que foram observadas nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor no ensaio 1 ou no ensaio 2 (ver Tabela 5). Os resultados do ensaio 3 estão apresentados na Figura 1 e na Tabela 6.

Figura 1. Alteração absoluta do FEV₁ percentual previsto em cada visita desde o início do estudo†



† Dos ensaios 1, 2 e 3.

Tabela 6: Efeito a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor no ensaio 3*

Valor inicial e objetivo final	Passaram do placebo para lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**		Lumacaftor 400 mg q12h/Ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†	
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)
Valor inicial do ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)		60,5 (14,1)	
Alteração absoluta desde o valor inicial do ppFEV₁ (pontos percentuais)				
Semana 72 da extensão		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254	(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5) 0,2806
Semana 96 da extensão		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495	(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6) 0,4231
Alteração relativa desde o valor inicial do ppFEV₁ (%)				
Semana 72 da extensão		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332	(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2) 0,1074
Semana 96 da extensão		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415	(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3) 0,2372

Valor inicial e objetivo final	Passaram do placebo para lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**		Lumacaftor 400 mg q12h/Ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†			
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P
Valor inicial do IMC (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Alteração absoluta desde o valor inicial do IMC (kg/m²)						
Semana 72 da extensão		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Semana 96 da extensão		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Valor inicial da pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Alteração absoluta na pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)						
Semana 72 da extensão		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Semana 96 da extensão		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Número de exacerbações pulmonares (acontecimentos) ** † ***						
Número de acontecimentos por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Número de acontecimentos que necessitaram de hospitalização por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Número de acontecimentos que necessitaram de antibióticos intravenosos por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Um total de 82% (421 de 516 doentes elegíveis) completaram 72 semanas deste estudo; 42% completaram 96 semanas. A maioria dos doentes descontinuaram por outras razões que não de segurança.

** Para os doentes que continuaram dos ensaios 1 e 2 (grupo do placebo para o do lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 96 semanas. A apresentação para o grupo de dose de lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h é consistente com a posologia recomendada.

*** A taxa de acontecimentos por doente-ano foi anualizada para 48 semanas.

† Para os doentes que continuaram dos ensaios 1 e 2 (grupo do lumacaftor/ivacaftor para o do lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 120 semanas. A apresentação para o grupo de dose de lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h é consistente com a posologia recomendada.

‡ O valor inicial para o grupo do placebo que passou para lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h foi o valor inicial do ensaio 3. O valor inicial para o grupo do lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h foi o valor inicial do ensaio 1 e 2.

Ensaio em doentes com FQ que são heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O ensaio 4 consistiu num ensaio de Fase 2, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, realizado em 125 doentes com FQ com 18 ou mais anos de idade que tinham um

ppFEV₁ de 40 - 90 inclusive, e uma mutação *F508del* num alelo, mais um segundo alelo com uma mutação que se prevê resultar numa ausência de produção de CFTR ou numa CFTR que não é sensível ao ivacaftor *in vitro*.

Os doentes receberam lumacaftor/ivacaftor (n = 62) ou placebo (n = 63) além das terapêuticas prescritas para a FQ. O critério de avaliação primário foi a melhoria da função pulmonar, determinada pela alteração absoluta média em relação ao valor inicial do ppFEV₁ no dia 56. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor não produziu uma melhoria significativa do ppFEV₁ relativamente ao placebo em doentes com FQ, heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (diferença entre tratamentos de 0,60 [P = 0,5978]) e sem melhorias significativas do IMC ou do peso (ver secção 4.4).

Ensaio em doentes com FQ com 6 a 11 anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O ensaio 7 foi um estudo clínico de Fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas em 204 doentes com FQ, com 6 a 11 anos de idade (idade média de 8,8 anos). O ensaio 7 avaliou indivíduos com um índice de depuração pulmonar (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 na visita de rastreio inicial (LCI_{2,5} médio de 10,28 no início do estudo [intervalo: 6,55 a 16,38]) e um ppFEV₁ ≥ 70 no rastreio (ppFEV₁ médio de 89,8 no início do estudo [intervalo de: 48,6 a 119,6]). Os doentes receberam lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas (n = 103) ou placebo (n = 101), para além das terapêuticas prescritas para a FQ. Os doentes com anomalias em 2 análises da função hepática ou mais (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 vezes o LSN), ou ALT ou AST > 5 vezes o LSN, ou uma bilirrubina total > 2 vezes o LSN foram excluídos.

O critério de avaliação primário da eficácia foi a alteração absoluta do LCI_{2,5} desde o início do estudo até à semana 24. Os critérios de avaliação secundários principais incluíram a alteração absoluta média do cloreto no suor entre o início do estudo, no dia 15 e na semana 4, e na semana 24 (ver Efeitos farmacodinâmicos), a alteração absoluta do IMC entre o início do estudo e a semana 24, a alteração absoluta do CFQ-R Domínio Respiratório entre o início do estudo e a semana 24. Estes resultados estão apresentados na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7: Resumo dos resultados primários e secundários principais no ensaio 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg q12h (n = 103)
Critério de avaliação primário			
Alteração absoluta do índice de depuração pulmonar (LCI_{2,5}) entre o início do estudo e a semana 24	Diferença entre tratamentos	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Alteração dentro do grupo	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Critérios de avaliação secundários principais*			
Alteração absoluta do IMC na semana 24 (kg/m²)	Diferença entre tratamentos	–	0,11 (P = 0,2522)
	Alteração dentro do grupo	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Alteração absoluta da pontuação do CFQ-R Domínio Respiratório até à semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos	–	2,5 (P = 0,0628)
	Alteração dentro do grupo	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* O ensaio incluiu objetivos finais secundários principais e outros critérios de avaliação secundários.

O FEV₁ previsto em percentagem foi também avaliado como outro critério de avaliação secundário clinicamente significativo. Nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor, a diferença entre tratamentos em termos de alterações absolutas no ppFEV₁ entre o início do estudo e a semana 24 foi de 2,4 (P = 0,0182).

Os doentes com FQ com 6 anos de idade ou mais do ensaio 6 e do ensaio 7 foram incluídos num estudo de fase 3, multicêntrico, de continuação e extensão (ensaio 9). Este ensaio de extensão foi concebido para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com lumacaftor/ivacaftor. Dos 262 doentes que receberam qualquer tratamento no ensaio 6 ou no ensaio 7, foi administrada dose a 239 (91%) e os mesmos receberam tratamento ativo (os doentes com 6 a <12 anos de idade receberam lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; os doentes com ≥ 12 anos de idade receberam lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) no estudo de extensão durante um máximo de 96 semanas adicionais (i.e., até um total de 120 semanas) (ver secção 4.8). Os resultados secundários da eficácia e a taxa de acontecimentos de exacerbação pulmonar por doente-ano estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Efeito a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor no ensaio 9

	Passaram do placebo para lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)
Valor inicial e objetivo final	n = 101		n = 128	
Valor inicial de LCI_{2.5}‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Alteração absoluta desde o valor inicial de LCI_{2.5}				
Semana 96 da extensão		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Valor inicial do IMC (kg/m²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Alteração absoluta desde o valor inicial do IMC (kg/m²)				
Semana 96 da extensão		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Valor inicial da pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)‡	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Alteração absoluta na pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)				
Semana 96 da extensão		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)

Tabela 8: Efeito a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor no ensaio 9

	Passaram do placebo para lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
Valor inicial e objetivo final	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)
Número de exacerbações pulmonares (acontecimentos) (ensaio 7 - FAS e ROS)†		
Número de acontecimentos por doente-ano (IC 95%)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Indivíduos tratados com placebo no ensaio 7 (n=96) e que transitaram para o tratamento ativo com LUM/IVA no estudo de extensão (P-L/I). Indivíduos tratados com LUM/IVA num dos estudos originais [ensaio 6 (n=49) ou ensaio 7 (n=94)] e que continuaram com o tratamento ativo com LUM/IVA na extensão (L/I-L/I).

‡O início do estudo para ambos os grupos (P-L/I e L/I-L/I) foi o início do estudo do ensaio 6 e do ensaio 7 (estudo original) e o n correspondente diz respeito ao conjunto de análise no estudo original.

**O sub-estudo LCI incluiu 117 indivíduos no grupo do L/I-L/I e 96 indivíduos no grupo do P-L/I.

†FAS = o conjunto de análise completa (n=103) inclui os indivíduos que receberam L/I no ensaio 7 e no ensaio 9, avaliados ao longo do período de estudo cumulativo para o L/I; ROS = o conjunto de continuação (n=96) incluiu os indivíduos que receberam placebo no ensaio 7 e L/I no ensaio 9, avaliados ao longo do período de estudo atual para o ensaio 9.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Orkambi em um ou mais subgrupos da população pediátrica em fibrose quística (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição (AUC) de lumacaftor é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada em voluntários adultos saudáveis quando comparada com a exposição em doentes com FQ. A exposição de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e doentes com FQ. Após a administração duas vezes por dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de lumacaftor e ivacaftor em indivíduos saudáveis foram geralmente atingidas após cerca de 7 dias de tratamento, com uma razão de acumulação de, aproximadamente, 1,9 para o lumacaftor. A exposição no estado de equilíbrio de ivacaftor é mais baixa do que a exposição do dia 1 devido ao efeito de indução das CYP3A do lumacaftor (ver secção 4.5).

Após a administração oral de 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h num estado pós-prandial, as médias (\pm DP) no estado de equilíbrio da AUC_{0-12h} e da C_{max} foram de 198 (64,8) μ g·h/ml e 25,0 (7,96) μ g/ml, respetivamente para o lumacaftor e de 3,66 (2,25) μ g·h/ml e 0,602 (0,304) μ g/ml para o ivacaftor. Após a administração oral de 150 mg de ivacaftor isolado q12h num estado pós-prandial, as médias (\pm DP) no estado de equilíbrio da AUC_{0-12h} e da C_{max} foram de 9,08 (3,20) μ g·h/ml e de 1,12 (0,319) μ g/ml, respetivamente.

Absorção

Após doses orais múltiplas de lumacaftor, a exposição de lumacaftor aumentou, em geral, de forma proporcional à dose num intervalo de 50 mg a 1000 mg a cada 24 horas. A exposição de lumacaftor aumentou, aproximadamente, para o dobro quando administrado com alimentos contendo gorduras em relação às condições de jejum. O t_{max} mediano (intervalo) de lumacaftor é de, aproximadamente, 4,0 horas (2,0; 9,0) no estado de jejum.

Após a administração de doses orais múltiplas de ivacaftor em associação com lumacaftor, a exposição do ivacaftor aumentou geralmente com a dose desde os 150 mg a cada 12 horas aos 250 mg

a cada 12 horas. A exposição de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, aumentou, aproximadamente, para o triplo quando administrado com alimentos contendo gorduras em voluntários saudáveis. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O t_{max} mediano (intervalo) de ivacaftor é de, aproximadamente, 4,0 horas (2,0; 6,0) no estado pós-prandial.

Distribuição

A ligação de lumacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente 99%, principalmente à albumina. Após a administração oral de 400 mg, em intervalos de 12 horas, a doentes com FQ no estado pós-prandial, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico [coeficiente de variação em percentagem (CV)] foram estimados em 23,5 l (48,7%) e 33,3 l (30,5%), respetivamente.

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente 99%, principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 e à albumina. Após a administração oral de 250 mg de ivacaftor, em intervalos de 12 horas, em associação com lumacaftor, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico (CV) foram estimados em 95,0 l (53,9%) e 201 l (26,6%), respetivamente.

Estudos *in vitro* indicam que o lumacaftor é um substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Biotransformação

O lumacaftor não é metabolizado extensamente pelo ser humano, sendo a maior parte excretada na forma inalterada nas fezes. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o lumacaftor é metabolizado principalmente por oxidação e glucoronidação.

O ivacaftor é metabolizado extensamente pelo ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente pelas CYP3A. M1 e M6 são os dois metabolitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem, aproximadamente, um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

Eliminação

Após administração oral de lumacaftor, a maior parte do lumacaftor (51%) é excretada na forma inalterada nas fezes. Verificou-se que a excreção urinária de lumacaftor na forma inalterada é insignificante. A semivida terminal aparente é de, aproximadamente, 26 horas. A depuração aparente típica, CL/F (VC), de lumacaftor foi estimada em 2,38 l/h (29,4%) nos doentes com FQ.

Após administração oral de ivacaftor isolado, a maior parte do ivacaftor (87,8%) é eliminada nas fezes após conversão metabólica. Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma do fármaco inalterado é insignificante. Em indivíduos saudáveis, a semivida do ivacaftor, quando administrado com o lumacaftor é de, aproximadamente, 9 horas. A CL/F (VC) típica de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, foi estimada em 25,1 l/h (40,5%) nos doentes com FQ.

Populações especiais

Compromisso hepático

Após doses múltiplas de lumacaftor/ivacaftor durante 10 dias, indivíduos com compromisso moderado da função hepática (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram exposições mais elevadas (AUC_{0-12hr} de, aproximadamente, 50% superior e C_{max} de, aproximadamente, 30% superior) em comparação com indivíduos saudáveis com demografia correspondente. O impacto do compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) na farmacocinética de lumacaftor

administrado em associação com ivacaftor não foi estudado, mas prevê-se que o aumento da exposição seja inferior a 50%.

Não se realizaram estudos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15), mas prevê-se que a exposição seja mais elevada do que em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com lumacaftor/ivacaftor em doentes com compromisso renal. Num estudo farmacocinético humano com lumacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de lumacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 8,6% da radioatividade total foi recuperada na urina com 0,18% na forma inalterada do composto de origem). Num estudo farmacocinético humano com ivacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de ivacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foi recuperada na urina). Uma análise farmacocinética populacional da depuração *versus* depuração da creatinina não revela quaisquer tendências em indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado (ver secção 4.2).

Idosos

A segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em doentes com 65 anos ou mais de idade não foram avaliadas.

Género

O efeito do género na farmacocinética do lumacaftor foi avaliado utilizando uma análise farmacocinética populacional dos dados obtidos nos estudos clínicos de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor. Os resultados não indicam diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos de lumacaftor ou ivacaftor entre homens e mulheres. Não são necessários ajustes posológicos com base no género.

População pediátrica

As exposições são semelhantes entre os adultos e a população pediátrica com base na análise da população (PK), conforme apresentado na Tabela 9:

Tabela 9: Exposição média (DP) ao lumacaftor e ivacaftor por grupo etário

Grupo etário	Dose	AUC_{ss} média (DP) lumacaftor (µg/ml*h)	AUC_{ss} média (DP) ivacaftor (µg/ml*h)
Doentes com 6 a 11 anos de idade	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Doentes com 12 a menos de 18 anos de idade	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Lumacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não se realizaram estudos específicos para avaliar o potencial fototóxico de lumacaftor; contudo, a avaliação dos dados clínicos e não clínicos não sugere uma propensão fototóxica.

Ivacaftor

Apenas se observaram efeitos em estudos de dose repetida a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos (respetivamente > 25, > 45 e > 35 vezes em ratinhos, ratos e cães) em relação ao nível máximo de exposição humana de ivacaftor quando administrado como Orkambi, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Farmacologia de segurança

O ivacaftor produziu um efeito inibidor, dependente da concentração, sobre as correntes de cauda do hERG (gene relacionado com o *ether-à-go-go* humano), com um IC₁₅ de 5,5 µM, o que é comparável à C_{max} (1,5 µM) do ivacaftor na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Contudo, não se observou qualquer prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor, num estudo por telemetria em cães com doses únicas de até 60 mg/kg ou em determinações do ECG em estudos de dose repetida com uma duração até 1 ano, no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães (C_{max} após 365 dias = 36,2 a 47,6 µM). O ivacaftor produziu um aumento relacionado com a dose, mas transitório, dos parâmetros da tensão arterial em cães em doses orais únicas até 60 mg/kg (ver secção 5.1).

Gravidez e fertilidade

O ivacaftor não foi teratogénico quando administrado por via oral a ratos e coelhos gestantes durante a fase de organogénese do desenvolvimento fetal, em doses cerca de 7 vezes (exposição de ivacaftor e metabolitos) e 46 vezes, respetivamente, a exposição de ivacaftor no ser humano na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Com doses tóxicas maternas em ratos, o ivacaftor produziu reduções do peso corporal fetal, um aumento da incidência de variações nas costelas cervicais, costelas hipoplásicas e costelas onduladas, e irregularidades do esterno, incluindo fusões. Desconhece-se qual a importância destas observações para o ser humano.

O ivacaftor afetou os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea na dose de 200 mg/kg/dia (produzindo, respetivamente, exposições cerca de 11 e 7 vezes as exposições obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi, com base na soma das AUCs do ivacaftor e dos seus metabolitos, extrapoladas das exposições do dia 90 na dose de 150 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses e das exposições do dia 17 da gestação no estudo piloto de desenvolvimento embriofetal nesta espécie) quando foi administrado às mães antes da gestação e na fase inicial da gestação. Não se observaram efeitos sobre os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho ou fêmea em doses ≤ 100 mg/kg/dia (produzindo exposições cerca de 8 e 5 vezes, respetivamente, as obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi com base na soma das AUCs do ivacaftor e dos seus metabolitos, extrapoladas das exposições do dia 90 na dose de 100 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses e das exposições do dia 17 da gestação no estudo de desenvolvimento embriofetal nesta espécie). Observou-se transferência placentária do ivacaftor em ratos e coelhos grávidas.

Desenvolvimento peri e pós-natal

O ivacaftor não causou defeitos de desenvolvimento na descendência de ratos gestantes às quais se administrou doses de 100 mg/kg/dia por via oral, desde a gestação até ao parto e desmame (originando exposições, aproximadamente, 4 vezes superiores às que foram obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi, com base na soma das AUC do ivacaftor e dos seus metabolitos). Doses superiores a 100 mg/kg/dia resultaram em índices de sobrevivência e lactação que corresponderam a 92% e 98% dos valores de controlo, respetivamente, além de diminuições dos pesos corporais das crias.

Animais juvenis

Observaram-se casos de cataratas em ratos juvenis aos quais se administraram doses de ivacaftor 0,32 vezes a dose humana máxima recomendada, com base na exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos, quando coadministrado com lumacaftor na combinação Orkambi. Não se observaram cataratas em fetos de ratos fêmea tratados durante a fase de organogénese do

desenvolvimento fetal, em crias de rato que foram expostas até certo ponto pela ingestão de leite antes do desmame ou em estudos de toxicidade de dose repetida com ivacaftor. Desconhece-se qual a relevância potencial destas observações para o ser humano.

Lumacaftor e ivacaftor

Estudos de toxicidade de dose repetida que envolveram a coadministração de lumacaftor e de ivacaftor não revelaram riscos especiais para o ser humano em termos do potencial para toxicidades aditivas e/ou sinérgicas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Acetato succinato de hipromelose
Povidona (K30)
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio

Revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol (3350)
Talco
Carmim (E120)
Laca de alumínio de azul brilhante FCF (E133)
Laca de alumínio de indigotina (E132)

Tinta de impressão

Goma-laca
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol
Solução de amónia, concentrada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister constituído por policlorotrifluoretileno (PCTFE)/cloreto de polivinilo (PVC) com uma tampa de folha de alumínio reforçada com papel.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem contendo 112 (4 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem contendo 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas contendo 112 (4 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/003
EU/1/15/1059/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta
Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta

Cada saqueta contém 150 mg de lumacaftor e 188 mg de ivacaftor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado

Granulado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Orkambi granulado é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 2 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Orkambi só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da FQ. Caso se desconheça o genótipo do doente, deverá ser realizado um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença da mutação *F508del* nos dois alelos do gene *CFTR*.

Posologia

Tabela 1: Recomendações posológicas em doentes com 2 ou mais anos de idade

Idade	Dose de Orkambi	Dose diária total
2 a 5 anos e com peso inferior a 14 kg	Uma saqueta de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 250 mg
2 a 5 anos e com peso igual a 14 kg ou superior	Uma saqueta de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg em intervalos de 12 horas	lumacaftor 300 mg/ ivacaftor 376 mg
6 anos ou mais	Ver o RCM de Orkambi comprimidos para mais informações	

Os doentes podem começar o tratamento em qualquer dia da semana. Este medicamento deve ser tomado com alimentos contendo gorduras. Deve consumir-se uma refeição ou lanche contendo gorduras imediatamente antes ou depois da toma (ver secção 5.2).

Omissão da dose

Se tiverem decorrido menos de 6 horas após a omissão da dose, a dose programada deve ser tomado com alimentos contendo gorduras. Se tiverem decorrido mais de 6 horas, o doente deve ser informado de que deve aguardar até à dose programada seguinte. Não se deve tomar uma dose a dobrar para compensar a dose omitida.

Utilização concomitante de inibidores da CYP3A

Não é necessário um ajuste posológico quando são iniciados inibidores da CYP3A em doentes correntemente a tomar Orkambi. Contudo, ao iniciar-se o tratamento em doentes que estejam a tomar inibidores fortes da CYP3A, reduza a dose para uma saqueta (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 2 a 5 anos de idade e com peso inferior a 14 kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg em doentes com 2 a 5 anos de idade e com um peso de 14 kg ou superior) em dias alternados durante a primeira semana de tratamento para permitir ter em conta a indução do efeito de estado estacionário de lumacaftor. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada.

Se o tratamento for interrompido durante mais de uma semana e depois reiniciado em simultâneo com inibidores fortes da CYP3A, reduza a dose para uma saqueta (lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em doentes com 2 a 5 anos de idade e com peso inferior a 14 kg; lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg em doentes com 2 a 5 anos de idade e com um peso de 14 kg ou superior) em dias alternados durante a primeira semana de reinício do tratamento. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada (ver secção 4.5).

Populações especiais

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), recomenda-se uma redução da dose.

Não existe experiência com a utilização do medicamento em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), mas prevê-se que a exposição seja mais elevada do que em doentes com compromisso hepático moderado. Por conseguinte, após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento, Orkambi deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático grave numa dose reduzida (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

Para ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático, ver Tabela 2.

Tabela 2: Recomendações para o ajuste posológico em doentes com compromisso hepático

Compromisso hepático	Ajuste posológico	Dose diária total
Compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh)	Sem ajuste posológico	<i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso < 14 kg</i> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor <i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso ≥ 14 kg</i> 300 mg lumacaftor + 376 mg ivacaftor
Compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh)	1 saqueta todas as manhãs e 1 saqueta à noite em dias alternados.	<i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso < 14 kg</i> dia 1: 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor dia 2: 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor <i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso ≥ 14 kg</i> dia 1: 300 mg lumacaftor + 376 mg ivacaftor dia 2: 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor
Compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh)	1 saqueta por dia ou com menor frequência	<i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso < 14 kg</i> 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor <i>Em doentes com 2 a 5 anos de idade e peso ≥ 14 kg</i> 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor

População pediátrica

A segurança e eficácia de Orkambi em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

Modo de administração

Via oral.

Cada saqueta é de utilização única apenas.

Todo o conteúdo de cada saqueta de granulado deve ser misturado com uma colher de chá (5 ml) de comida mole ou líquido, adequados à idade, e a mistura deverá ser ingerida por completo. Alguns exemplos de comidas moles incluem fruta em puré, iogurte com aromas e leite ou sumo. Os alimentos ou líquidos devem estar à temperatura ambiente ou inferior. Uma vez misturado, o medicamento demonstrou ser estável durante uma hora e, por conseguinte, deve ser ingerido durante este período.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com FQ que são heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor não é eficaz em doentes com FQ que têm uma mutação *F508del* num alelo e um segundo alelo com uma mutação que se prevê resultar numa ausência de produção de CFTR ou que não é sensível ao ivacaftor *in vitro* (ver secção 5.1).

Doentes com FQ que têm uma mutação de regulação (Classe III) no gene *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que têm uma mutação de regulação (Classe III) num alelo do gene *CFTR*, com ou sem a mutação *F508del* no outro alelo. Como a exposição ao ivacaftor está muito significativamente reduzida quando administrado em associação com lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor não deve ser utilizado nestes doentes.

Reações adversas respiratórias

As reações adversas respiratórias (p. ex., desconforto no peito, dispneia, broncospasmo e respiração anormal) foram mais frequentes durante o início da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor. Foram observados acontecimentos respiratórios graves com maior frequência em doentes com um volume expiratório forçado em um segundo previsto em percentagem (ppFEV₁) < 40, sendo que os mesmos poderão levar à descontinuação do medicamento. A experiência clínica em doentes com um ppFEV₁ < 40 é limitada, recomendando-se uma monitorização adicional destes doentes durante o início da terapêutica (ver secção 4.8). Também se observou um declínio transitório no FEV₁ em alguns doentes após o início de lumacaftor/ivacaftor. Não existe experiência em iniciar-se o tratamento com lumacaftor/ivacaftor em doentes com exacerbações pulmonares, e iniciar o tratamento em doentes com exacerbações pulmonares não é aconselhável.

Efeito sobre a tensão arterial

Foi observado um aumento da tensão arterial em alguns doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A tensão arterial deve ser monitorizada periodicamente em todos os doentes durante o tratamento (ver secção 4.8).

Doentes com doença hepática avançada

Podem estar presentes anomalias da função hepática, incluindo doença hepática avançada, em doentes com FQ. Foi notificado agravamento da função hepática em doentes com doença hepática avançada. Foi notificada descompensação da função hepática, incluindo falência hepática que levou à morte, em doentes com FQ com cirrose preexistente com hipertensão portal medicados com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com precaução em doentes com doença hepática avançada e apenas se os benefícios previstos superarem os riscos. Se lumacaftor/ivacaftor for utilizado nestes doentes, estes devem ser monitorizados frequentemente após o início do tratamento e a dose deve ser reduzida (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Reações adversas hepatobiliares

Foi notificada com frequência uma elevação das transaminases em doentes com FQ medicados com lumacaftor/ivacaftor. Em alguns casos, estas elevações foram associadas a elevações concomitantes da bilirrubina sérica total. Foram observadas elevações das transaminases com maior frequência em doentes pediátricos do que em doentes adultos. Entre diferentes coortes etárias pediátricas, nos doentes com 2 a 5 anos de idade, foram observadas elevações das transaminases com maior frequência do que nos doentes com 6 a 11 anos de idade (ver secção 4.8).

Como não se pode excluir uma associação com lesão hepática, recomenda-se a avaliação das provas da função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de se iniciar lumacaftor/ivacaftor, de 3 em 3 meses

durante o primeiro ano de tratamento e, depois, anualmente. Em doentes com antecedentes de elevações da ALT, da AST ou da bilirrubina, deve considerar-se uma monitorização mais frequente.

No caso de uma elevação significativa da ALT ou da AST, com ou sem bilirrubina elevada (ALT ou AST > 5 x o limite superior dos valores normais [LSN], ou ALT ou AST > 3 x LSN com uma bilirrubina > 2 x LSN e/ou icterícia clínica), o tratamento com lumacaftor/ivacaftor deve ser descontinuado e os testes laboratoriais devem ser seguidos regularmente até à resolução das anomalias. Deve efetuar-se uma investigação minuciosa das potenciais causas e os doentes devem ser seguidos atentamente para ver se há progressão clínica. Após resolução das elevações das transaminases, terão de se considerar os benefícios e os riscos de recomeçar o tratamento (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Interações medicamentosas

Substratos das CYP3A

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A. Não se recomenda a coadministração com substratos sensíveis das CYP3A ou com substratos das CYP3A com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5).

Os contraceptivos hormonais, incluindo formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são fiáveis como método contraceptivo eficaz quando coadministrados com Orkambi (ver secção 4.5).

Indutores potentes das CYP3A

O ivacaftor é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5. Portanto, a coadministração com indutores potentes das CYP3A (p. ex., rifampicina, hipericão [*Hypericum perforatum*]) não é recomendada (ver secção 4.5).

Compromisso renal

Recomenda-se precaução durante a utilização de lumacaftor/ivacaftor em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

Cataratas

Foram notificados casos de opacidades não congénitas do cristalino, sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor em monoterapia. Embora, em alguns casos, estivessem presentes outros fatores de risco (como a utilização de corticosteroides e a exposição a radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao ivacaftor (ver secção 5.3).

Recomendam-se exames oftalmológicos no início e de seguimento em doentes pediátricos que iniciem tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Doentes após transplantação de órgãos

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Por conseguinte, a utilização em doentes transplantados não é recomendada. Ver secção 4.5 para interações com imunossuppressores.

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base na exposição e doses indicadas, considera-se que o perfil de interação é o mesmo para todas as dosagens e formas farmacêuticas.

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A e o ivacaftor é um inibidor fraco das CYP3A, quando administrados em monoterapia. Existe a possibilidade de outros medicamentos afetarem lumacaftor/ivacaftor quando administrados concomitantemente, assim como de lumacaftor/ivacaftor afetar outros medicamentos.

Outros medicamentos que podem potencialmente afetar lumacaftor/ivacaftor

Inibidores das CYP3A

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com itraconazol, um inibidor potente das CYP3A, não teve qualquer impacto na exposição de lumacaftor, mas aumentou 4,3 vezes a exposição de ivacaftor. Devido ao efeito de indução do lumacaftor no estado de equilíbrio nas CYP3A, não se prevê que a exposição global de ivacaftor quando coadministrado com um inibidor das CYP3A exceda aquele valor quando administrado na ausência de lumacaftor numa dose de 150 mg, em intervalos de 12 horas, que é a dose aprovada para o ivacaftor em monoterapia.

Não são necessários ajustes posológicos quando são iniciados inibidores das CYP3A em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor. Contudo, quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar inibidores potentes das CYP3A, a dose deve ser ajustada (ver secções 4.2 e 4.4).

Não se recomendam ajustes posológicos quando utilizados com inibidores moderados ou fracos das CYP3A.

Indutores das CYP3A

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com rifampicina, um indutor potente das CYP3A, tem um efeito mínimo sobre a exposição do lumacaftor, mas diminuiu a exposição do ivacaftor (AUC) em 57%. Portanto, não se recomenda a coadministração de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes das CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4).

Não se recomendam ajustes posológicos quando utilizados com indutores moderados ou fracos das CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afetar outros medicamentos

Substratos das CYP3A

O lumacaftor é um indutor potente das CYP3A. O ivacaftor é um inibidor fraco das CYP3A quando administrado em monoterapia. Prevê-se que o efeito global da terapêutica de lumacaftor/ivacaftor seja a indução potente das CYP3A. Por conseguinte, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos das CYP3A pode diminuir a exposição destes substratos (ver secção 4.4).

Substratos da P-gp

Estudos *in vitro* indicaram que o lumacaftor tem o potencial de inibir e de induzir a P-gp (glicoproteína-P). Além disso, um estudo clínico com ivacaftor em monoterapia demonstrou que o ivacaftor é um inibidor fraco da P-gp. Portanto, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos da P-gp (p. ex., digoxina) pode alterar a exposição destes substratos.

Substratos da CYP2B6 e das CYP2C

A interação com substratos da CYP2B6 e da CYP2C não foi investigada *in vivo*. Estudos *in vitro* sugerem que o lumacaftor tem o potencial de induzir as CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; contudo, a inibição da CYP2C8 e da CYP2C9 também foi observada *in vitro*. Além disso, estudos *in vitro* sugerem que o ivacaftor pode inibir a CYP2C9. Por conseguinte, a utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor pode alterar (isto é, aumentar ou diminuir) a exposição dos substratos da

CYP2C8 e da CYP2C9, diminuir a exposição dos substratos da CYP2C19 e pode diminuir substancialmente a exposição dos substratos da CYP2B6.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para interagir com transportadores

Experiências *in vitro* mostram que o lumacaftor é um substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). A coadministração de Orkambi com medicamentos que inibem a BCRP pode aumentar a concentração plasmática de lumacaftor. O lumacaftor inibe o transportador de aniões orgânico (OAT) 1 e 3. O lumacaftor e o ivacaftor são inibidores da BCRP. A coadministração de Orkambi com medicamentos que são substratos para o transporte por OAT1/3 e BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas destes medicamentos. O lumacaftor e o ivacaftor não são inibidores do OATP1B1, OATP1B3, e do transportador de catiões orgânico (OCT) 1 e 2. O ivacaftor não é um inibidor do OAT1 e do OAT3.

Interações estabelecidas e outras potencialmente significativas

A Tabela 3 apresenta o efeito estabelecido ou previsto de lumacaftor/ivacaftor sobre outros medicamentos ou o efeito de outros medicamentos sobre lumacaftor/ivacaftor. A informação presente na Tabela 3 deriva principalmente de estudos *in vitro*. As recomendações feitas no “Comentário clínico” na Tabela 3 baseiam-se em estudos de interação, relevância clínica ou interações previstas devido a vias de eliminação. As interações que têm a maior relevância clínica estão indicadas primeiro.

Tabela 3: Interações estabelecidas e outras potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antialérgicos: montelucaste	↔ LUM, IVA ↓ montelucaste Devido à indução das CYP3A/2C8/2C9 pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de montelucaste. Deve realizar-se uma monitorização clínica adequada, conforme necessário, quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de montelucaste, o que pode reduzir a sua eficácia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ fexofenadina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	Pode ser necessário um ajuste posológico da fexofenadina para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da fexofenadina.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pela claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando se inicia claritromicina ou telitromicina em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor. A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para uma saqueta em dias alternados, durante a primeira semana de tratamento quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar claritromicina ou telitromicina. Deve considerar-se uma alternativa a estes antibióticos, como a azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da claritromicina e da telitromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pela eritromicina ↓ eritromicina Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com eritromicina. Deve considerar-se uma alternativa à eritromicina, como a azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da eritromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A por estes anticonvulsivantes ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes anticonvulsivantes não é recomendada. As exposições de ivacaftor e do anticonvulsivante podem diminuir significativamente, o que pode reduzir a eficácia das duas substâncias ativas.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Antifúngicos: itraconazol*, cetoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A por estes antifúngicos	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando estes antifúngicos são iniciados em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, cetoconazol, voriconazol Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para uma saqueta em dias alternados, durante a primeira semana de tratamento quando se inicia lumacaftor/ivacaftor em doentes a tomar estes antifúngicos.
	↓ posaconazol Devido à indução da UGT pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes antifúngicos não é recomendada. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para deteção do reaparecimento de infeções fúngicas se estes medicamentos forem necessários. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antifúngicos, o que pode reduzir a sua eficácia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição das CYP3A pelo fluconazol	Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com fluconazol.
	↓ fluconazol Devido à indução pelo LUM; o fluconazol é eliminado principalmente por excreção renal na forma de medicamento inalterado; contudo, observou-se uma redução modesta na exposição do fluconazol com indutores potentes	Pode ser necessária uma dose mais elevada de fluconazol para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de fluconazol, o que pode reduzir a sua eficácia.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Anti-inflamatórios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Devido à indução das CYP3A/2C8/2C9 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de ibuprofeno para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de ibuprofeno, o que pode reduzir a sua eficácia.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A pelos antimicobacterianos ↓ rifabutina Devido à indução das CYP3A pelo LUM ↔ rifampicina, rifapentina	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes antimicobacterianos não é recomendada. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor. Pode ser necessária uma dose mais elevada de rifabutina para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da rifabutina, o que pode reduzir a sua eficácia.
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estas benzodiazepinas não é recomendada. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá as exposições de midazolam e de triazolam, o que reduzirá a sua eficácia.
Contracetivos hormonais: etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios	↓ etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios Devido à indução das CYP3A/UGT pelo LUM	Os contraceptivos hormonais, incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são fiáveis como método contraceptivo eficaz quando coadministrados com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições de contraceptivos hormonais, o que pode reduzir a sua eficácia.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Imunossupressores: ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus (utilizados após transplante de órgãos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus Devido à indução das CYP3A pelo LUM	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com estes imunossupressores não é recomendada. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá a exposição destes imunossupressores, o que pode reduzir a eficácia destes imunossupressores. A utilização de lumacaftor/ivacaftor em doentes com transplante de órgãos não foi estudada.
Inibidores da bomba de prótons: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Devido à indução das CYP3A/2C19 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de inibidores da bomba de prótons para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes inibidores da bomba de prótons, o que pode reduzir a sua eficácia.
Produtos à base de plantas: Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução das CYP3A pelo hipericão	A utilização concomitante de lumacaftor/ivacaftor com hipericão não é recomendada. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor.
Outros medicamentos concomitantes com relevância clínica		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ digoxina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	A concentração sérica de digoxina deve ser monitorizada e a dose deve ser titulada para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da digoxina.
Anticoagulantes: dabigatranó	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ dabigatranó Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	A monitorização clínica adequada deve ser realizada quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Pode ser necessário um ajuste posológico do dabigatranó para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição do dabigatranó.

Classe do medicamento concomitante: Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
varfarina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ varfarina Devido à indução ou à inibição potencial da CYP2C9 pelo LUM	É necessário monitorizar a Razão Normalizada Internacional (INR) quando a varfarina é coadministrada com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da varfarina.
Antidepressivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Devido à indução das CYP3A/2C19 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada destes antidepressivos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antidepressivos, o que pode reduzir a sua eficácia.
bupropiona	↔ LUM, IVA ↓ bupropiona Devido à indução da CYP2B6 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de bupropiona para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da bupropiona, o que pode reduzir a sua eficácia.
Corticosteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Devido à indução das CYP3A pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada destes corticosteroides sistémicos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições da metilprednisolona e da prednisona, o que pode reduzir a sua eficácia.
Bloqueadores de H₂: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ ranitidina Devido à indução ou inibição potencial da P-gp	Pode ser necessário um ajuste posológico da ranitidina para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da ranitidina.

Classe do medicamento concomitante:		
Nome da substância ativa	Efeito	Comentário clínico
Hipoglicemiantes orais: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Devido à indução das CYP3A/2C8 pelo LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada de repaglinida para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da repaglinida, o que pode reduzir a sua eficácia.

Nota: ↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

* Com base em estudos de interações clínicas. Todas as outras interações apresentadas são interações previstas.

Testes de urina falso positivos para o THC

Houve relatos de testes de rastreio de urina falso positivos para o tetrahydrocannabinol (THC) em doentes a receberem Orkambi. Deve considerar-se um método de confirmação alternativo para verificar os resultados.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de lumacaftor/ivacaftor em mulheres grávidas (menos de 300 gravidezes expostas) é limitada ou inexistente. Os estudos em animais com lumacaftor e ivacaftor não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento e toxicidade reprodutiva, enquanto que se observaram efeitos com ivacaftor, apenas com doses maternotóxicas (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de lumacaftor/ivacaftor durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mãe exija tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Amamentação

Desconhece-se se o lumacaftor e/ou ivacaftor e metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de lumacaftor e ivacaftor no leite de ratos fêmea lactantes. Como tal, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis no ser humano sobre os efeitos de lumacaftor e/ou ivacaftor na fertilidade. O lumacaftor não teve efeitos nos índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea. O ivacaftor alterou os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ivacaftor, que é um dos componentes ativos de Orkambi, sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. O ivacaftor pode causar tonturas (ver secção 4.8).

Os doentes que tenham tonturas enquanto estiverem a tomar Orkambi devem ser aconselhados a não conduzir e utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em estudos clínicos de Fase 3 foram dispneia (14,0% *versus* 7,8% com placebo), diarreia (11,0% *versus* 8,4% com placebo) e náuseas (10,2% *versus* 7,6% com placebo).

As reações adversas graves incluíram acontecimentos hepatobiliares, p. ex., elevações das transaminases, hepatite colestática e encefalopatia hepática.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas, identificadas com base nos estudos (ensaios 1 e 2) de Fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas em doentes com 12 ou mais anos de idade e num estudo (ensaio 7) controlado com placebo, de 24 semanas em doentes com 6 a 11 anos de idade, que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, estão apresentadas na Tabela 4 e identificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As reações adversas observadas com ivacaftor isolado estão também apresentadas na Tabela 4. As reações adversas são ordenadas de acordo com a classificação de frequências do MedDRA: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em doentes tratados com ivacaftor isolado

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	muito frequentes	Nasofaringite*
	frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores, rinite
Vasculopatias	pouco frequentes	Hipertensão
Doenças do sistema nervoso	muito frequentes	Cefaleias, tonturas*
	pouco frequentes	Encefalopatia hepática†
Afeções do ouvido e do labirinto	frequentes	Otalgia*, desconforto nos ouvidos*, acufeno*, hiperemia timpânica*, afeção vestibular*
	pouco frequentes	Congestão dos ouvidos*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	muito frequentes	Congestão nasal, dispneia, tosse produtiva, aumento da expectoração
	frequentes	Respiração anormal, dor orofaríngea, congestão sinusal*, rinorreia, eritema faríngeo*, broncospasmo
Doenças gastrointestinais	muito frequentes	Dor abdominal *, dor na parte superior do abdómen, diarreia, náuseas
	frequentes	Flatulência, vómitos
Afeções hepatobiliares	frequentes	Elevações das transaminases
	pouco frequentes	Hepatite colestática‡
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	frequentes	Erupção cutânea

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças dos órgãos genitais e da mama	frequentes	Menstruação irregular, dismenorria, metrorragia, massa na mama*
	pouco frequentes	Menorragia, amenorria, polimenorria, inflamação da mama*, ginecomastia*, afeção dos mamilos*, dor nos mamilos*, oligomenorria
Exames complementares de diagnóstico	muito frequentes	Bactérias na expectoração*
	frequentes	Aumento da creatina fosfocinase no sangue
	pouco frequentes	Aumento da tensão arterial

* As reações adversas e frequências observadas em doentes em estudos clínicos com ivacaftor em monoterapia.

† 1 doente num total de 738

‡ 2 doentes num total de 738

Os dados de segurança de 1.029 doentes, com 12 ou mais anos de idade, que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* tratados com lumacaftor/ivacaftor durante mais 96 semanas no estudo de continuação de segurança e eficácia a longo prazo (ensaio 3), foram semelhantes aos dos estudos controlados com placebo, de 24 semanas (ver secção 5.1).

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas hepatobiliares

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência dos níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 0,8%, 2,0% e 5,2% e de 0,5%, 1,9% e 5,1%, em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e com placebo, respetivamente. As incidências de reações adversas relacionadas com as transaminases foram de 5,1% e de 4,6%, respetivamente, em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e naqueles que receberam placebo. Sete doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor tiveram reações adversas hepáticas graves com transaminases elevadas, 3 dos quais com elevação concomitante da bilirrubina total. Após descontinuação de lumacaftor/ivacaftor, as provas da função hepática voltaram aos valores iniciais ou melhoraram consideravelmente em todos os doentes (ver secção 4.4).

Em 7 doentes com cirrose e/ou hipertensão portal preexistentes que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3, controlados com placebo, observou-se agravamento da função hepática com aumento da ALT, AST e bilirrubina, e observou-se encefalopatia hepática num doente. Este acontecimento ocorreu no período de 5 dias após o início da administração e resolveu-se após descontinuação de lumacaftor/ivacaftor (ver secção 4.4).

Após a comercialização, foram notificados casos de descompensação da função hepática, incluindo falência hepática que levou à morte, em doentes com FQ com cirrose preexistente com hipertensão portal tratados com lumacaftor/ivacaftor (ver secção 4.4).

Reações adversas respiratórias

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência de reações adversas respiratórias (p. ex., desconforto no peito, dispneia, broncospasmo e respiração anormal) foi de 26,3% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com 17,0% em doentes que receberam placebo. A incidência destas reações adversas foi mais frequente em doentes com um FEV₁ pré-tratamento mais baixo. Aproximadamente três quartos das reações adversas começaram durante a primeira semana de tratamento e, na maioria dos doentes, os acontecimentos resolveram-se sem interrupção do tratamento. A maior parte dos acontecimentos tiveram uma intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não resultaram em descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Durante um estudo clínico (ensaio 5) de Fase 3b, de 24 semanas, sem ocultação, com 46 doentes com 12 anos de idade ou mais, com doença pulmonar avançada (ppFEV₁ < 40) [ppFEV₁ médio de 29,1 no

início do tratamento (intervalo: 18,3 a 42,0)], a incidência de reações adversas respiratórias foi de 65,2%. No subgrupo de 28 doentes que foram iniciados com a dose completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos de 12 em 12 horas), a incidência foi de 71,4%, e nos 18 doentes que foram iniciados com uma dose reduzida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido de 12 em 12 horas durante um máximo de 2 semanas e, subsequentemente, aumentada para a dose completa), a incidência foi de 55,6%. Dos doentes que foram iniciados com lumacaftor/ivacaftor com a dose completa, um doente teve uma reação adversa respiratória grave, subsequentemente reduziu-se a dose de três doentes, e três doentes descontinuaram o tratamento. Não se observaram reações adversas respiratórias graves, reduções da dose ou descontinuações em doentes que foram iniciados com metade da dose (ver secção 4.4).

Anomalias menstruais

Durante os ensaios 1 e 2, a incidência de anomalias menstruais (amenorreia, dismenorreia, menorragia, menstruação irregular, metrorragia, oligomenorreia e polimenorreia) combinadas foi de 9,9 % em doentes do sexo feminino tratadas com lumacaftor/ivacaftor e de 1,7% em mulheres tratadas com placebo. Estes acontecimentos menstruais ocorreram mais frequentemente no subconjunto de doentes do sexo feminino que estavam a tomar contraceptivos hormonais (25,0%) em relação às doentes que não estavam a tomar contraceptivos hormonais (3,5%) (ver secção 4.5). A maior parte destas reações adversas tiveram uma intensidade ligeira ou moderada e não foram graves. Nas doentes tratadas com lumacaftor/ivacaftor, aproximadamente, dois terços destas reações resolveram-se e a duração mediana foi de 10 dias.

Aumento da tensão arterial

Durante os ensaios 1 e 2, foram notificadas reações adversas relacionadas com um aumento da tensão arterial (p. ex., hipertensão, aumento da tensão arterial) em 0,9% (7/738) dos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em nenhum dos doentes que receberam placebo.

Nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor (tensão sistólica média de 114 mmHg e tensão diastólica média de 69 mmHg no início do estudo), o aumento máximo da tensão arterial sistólica e diastólica médias desde o início do estudo foi de 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, respetivamente. Nos doentes que receberam placebo (tensão sistólica média de 114 mmHg e tensão diastólica média de 69 mmHg no início do estudo), o aumento máximo da tensão arterial sistólica e diastólica médias desde o início do estudo foi de 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, respetivamente.

A proporção de doentes que tiveram um valor da tensão arterial sistólica > 140 mmHg ou uma tensão arterial diastólica > 90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões, foi de 3,4% e 1,5% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor, respetivamente, em comparação com 1,6% e 0,5% em doentes que receberam placebo (ver secção 4.4).

População pediátrica

Avaliaram-se os dados de segurança de 60 doentes com 2 a 5 anos de idade (ensaio 8), 161 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaios 6 e 7) e em 194 doentes com 12 a 17 anos de idade, com FQ, que são homocigotos para a mutação *F508del* e que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos clínicos. Os doentes com 12 a 17 anos de idade foram incluídos nos ensaios 1 e 2.

O perfil de segurança nestes doentes pediátricos é, geralmente, consistente com o de doentes adultos.

Os dados de segurança a longo prazo, provenientes de um estudo de continuação e extensão de 96 semanas, em 57 doentes com 2 anos de idade ou mais que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, foram geralmente consistentes com o estudo original de 24 semanas em doentes com 2 a 5 anos de idade (ensaio 8) e com os dados de segurança em doentes com 6 a 11 anos de idade.

Os dados de segurança a longo prazo, provenientes de um estudo de continuação e extensão de 96 semanas, em 239 doentes com 6 anos de idade ou mais que eram homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (ensaio 9) foram geralmente consistentes com os estudos originais de 24 semanas em doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 6 e ensaio 7).

Descrição de reações adversas selecionadas de doentes pediátricos com 2 a 11 anos de idade

Reações adversas hepatobiliares

Durante o estudo clínico de Fase 3, sem ocultação, de 24 semanas, em 58 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 6), a incidência de níveis máximos de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 5,3%, 8,8% e 19,3%. Não houve doentes com níveis de bilirrubina total > 2 x LSN. A administração da dose de lumacaftor/ivacaftor manteve-se ou foi retomada com êxito após interrupção em todos os doentes com elevações das transaminases, exceto num doente que descontinuou o tratamento permanentemente.

Durante o estudo clínico de Fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas, em 204 doentes com 6 a 11 anos de idade (ensaio 7), a incidência de níveis máximos de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 1,0%, 4,9% e 12,6% em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e de 2,0%, 3,0% e 7,9% nos doentes tratados com placebo. Não houve doentes com níveis de bilirrubina total > 2 x LSN. Dois doentes no grupo do lumacaftor/ivacaftor e dois doentes no grupo do placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a elevações das transaminases.

Durante o estudo clínico de Fase 3 aberto, de 24 semanas, em 60 doentes com 2 a 5 anos de idade (ensaio 8), a incidência de níveis máximos de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 e > 3 x LSN foi de 8,3% (5/60); 11,7% (7/60) e 15,0% (9/60). Não houve doentes com níveis de bilirrubina total > 2 x LSN. Três doentes descontinuaram permanentemente o tratamento com lumacaftor/ivacaftor devido a elevações das transaminases.

Reações adversas respiratórias

Durante o estudo clínico de Fase 3 (ensaio 6), sem ocultação, de 24 semanas em 58 doentes com 6 a 11 anos de idade (o ppFEV₁ inicial médio foi de 91,4), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 6,9% (4/58).

Durante o estudo clínico (ensaio 7) controlado com placebo, de 24 semanas, em doentes com 6 a 11 anos (o ppFEV₁ inicial médio foi de 89,8), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 18,4% nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor e de 12,9% nos doentes com placebo. Observou-se um declínio no ppFEV₁ no início da terapêutica durante as avaliações de espirometria seriada pós-dose. A alteração absoluta entre a pré-dose às 4 a 6 horas e a pós-dose foi de -7,7 no dia 1 e de -1,3 no dia 15 nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. O declínio pós-dose ficou resolvido até à semana 16.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com lumacaftor/ivacaftor. O tratamento da sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

As reações adversas que ocorreram numa incidência aumentada de $\geq 5\%$ no período de dose supraterapêutica, em comparação com o período de dose terapêutica, foram cefaleias, erupção cutânea generalizada e aumento das transaminases.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema respiratório; código ATC: R07AX30

Mecanismo de ação

A proteína CFTR é um canal de cloreto que está presente na superfície de células epiteliais de vários órgãos. A mutação *F508del* afeta a proteína CFTR de várias maneiras, causando principalmente um defeito no processamento e tráfico celulares que reduz a quantidade de CFTR na superfície celular. A pequena quantidade de *F508del*-CFTR que atinge a superfície celular tem uma probabilidade baixa de abertura do canal (defeito de regulação do canal). O lumacaftor é um corretor da CFTR que atua diretamente sobre a *F508del*-CFTR para melhorar o seu processamento e tráfico celulares, aumentando assim a quantidade de CFTR funcional na superfície celular. O ivacaftor é um potenciador da CFTR que facilita o aumento do transporte de cloreto potenciando a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da proteína CFTR na superfície celular. O efeito combinado de lumacaftor e ivacaftor produz um aumento da quantidade e da função de *F508del*-CFTR na superfície celular, resultando no aumento do transporte de íons cloreto. Os mecanismos exatos pelos quais o lumacaftor melhora o processamento e tráfico celulares da *F508del*-CFTR e o ivacaftor potencia a *F508del*-CFTR não são conhecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos no cloreto no suor

As alterações do cloreto no suor em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram avaliadas num ensaio clínico de Fase 2, controlado com placebo, em dupla ocultação, em doentes com FQ com 18 ou mais anos de idade. Neste ensaio, 10 doentes (homozigotos para a mutação *F508del*-CFTR) concluíram o tratamento com lumacaftor isolado numa dose de 400 mg q12h durante 28 dias seguido da adição de ivacaftor na dose de 250 mg q12h durante mais 28 dias, e 25 doentes (homozigotos ou heterozigotos para *F508del*) concluíram o tratamento com placebo. A diferença entre tratamentos entre lumacaftor isolado na dose de 400 mg q12h e o placebo, avaliada como a alteração média do cloreto no suor desde o início até ao dia 28, foi estatisticamente significativa com um valor de -8,2 mmol/l (IC 95%: -14, -2). A diferença de tratamentos entre a associação de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo, avaliada como a alteração média do cloreto no suor desde o início até ao dia 56, foi estatisticamente significativa com um valor de -11 mmol/l (IC 95%: -18, -4).

No ensaio 7 (ver Eficácia e segurança clínicas) em doentes homozigotos para a mutação *F508del*-CFTR com 6 a 11 anos de idade, a diferença entre tratamentos (média dos LS) no cloreto no suor para a alteração absoluta na semana 24 em comparação com o placebo foi de -24,9 mmol/l (P nominal < 0,0001). A diferença entre tratamentos (média dos LS) no cloreto no suor para a alteração absoluta média no dia 15 e na semana 4 em comparação com o placebo foi de -20,8 mmol/l (IC de 95%: -23,4; -18,2; P nominal < 0,0001). No ensaio 8 em doentes homozigotos para a mutação *F508del*-CFTR com 2 a 5 anos de idade, a alteração média absoluta no grupo, em termos de cloreto no suor, desde o início do estudo até à semana 24 foi de -31,7 mmol/l (IC de 95%: -35,7; -27,6). Para além disso, a alteração média absoluta no cloreto no suor entre a semana 24 e a semana 26, após o período de eliminação de 2 semanas (para avaliar a resposta sem fármaco), foi um aumento de 33,0 mmol/l (IC de 95%: 28,9; 37,1; P nominal < 0,0001), o que representa um retorno aos valores iniciais após o período de eliminação do tratamento. Na semana 24, 16% das crianças apresentaram uma redução do cloreto no suor inferior a 60 mmol/l e nenhuma abaixo de 30 mmol/l.

Alterações do FEV₁

As alterações do ppFEV₁ em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram também avaliadas no ensaio de Fase 2, em dupla ocultação, controlado com placebo, em doentes com FQ com 18 anos de idade ou mais. A diferença entre tratamentos entre lumacaftor isolado na dose de 400 mg q12h e o placebo, avaliado pela alteração absoluta média do ppFEV₁ desde o início até ao

dia 28, foi de -4,6 pontos percentuais (IC 95%: -9,6; 0,4), de 4,2 pontos percentuais (IC 95%: -1,3; 9,7) desde o início até ao dia 56 e de 7,7 pontos percentuais (IC 95%: 2,6; 12,8; estatisticamente significativo) (após adição de ivacaftor a lumacaftor em monoterapia) desde o dia 28 até ao dia 56.

Diminuição da frequência cardíaca

Durante os estudos de fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas, foi observada uma diminuição máxima de 6 batimentos por minuto (bpm) na frequência cardíaca média, desde o início do estudo, no dia 1 e no dia 15, cerca de 4 a 6 horas após a administração da dose. Após o dia 15, a frequência cardíaca não foi monitorizada no período pós-administração de dose nestes estudos. A partir da semana 4, a alteração média da frequência cardíaca antes da administração variou entre 1 a 2 bpm abaixo dos valores no início do estudo, entre os doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A percentagem de doentes com valores da frequência cardíaca < 50 bpm em tratamento foi de 11% para os doentes que receberam lumacaftor/ivacaftor, em comparação com 4,9% para os doentes que receberam placebo.

Eletrofisiologia cardíaca

Não se observaram alterações significativas no intervalo QTc ou na tensão arterial num estudo clínico minucioso do QT que avaliou o lumacaftor 600 mg, uma vez por dia/ivacaftor 250 mg q12h e o lumacaftor 1000 mg uma vez por dia/ivacaftor 450 mg q12h.

Eficácia e segurança clínicas

Ensaios em doentes com FQ, com 12 anos de idade ou mais, que são homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR

A eficácia de lumacaftor/ivacaftor em doentes com FQ que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* foi avaliada em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, com 1.108 doentes com FQ clinicamente estáveis, dos quais 737 doentes foram aleatorizados e tratados com lumacaftor/ivacaftor. Os doentes nos dois ensaios foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para receberem 600 mg de lumacaftor uma vez por dia/250 mg de ivacaftor q12h, 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h ou placebo. Os doentes tomaram o medicamento em estudo com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapêuticas prescritas para a FQ (p. ex., broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa e solução salina hipertónica). Os doentes destes ensaios foram elegíveis para continuarem num estudo de prolongamento com ocultação simples.

O ensaio 1 avaliou 549 doentes com FQ que tinham 12 ou mais anos de idade (idade média: 25,1 anos) com um FEV₁ previsto em percentagem (ppFEV₁) no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV₁ médio de 60,7 [intervalo: 31,1 a 94,0]). O ensaio 2 avaliou 559 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média: 25,0 anos) com um ppFEV₁ no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV₁ médio de 60,5 [intervalo: 31,3 a 99,8]). Os doentes com antecedentes de colonização com microrganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou que tinham 3 ou mais provas da função hepática anormais (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 vezes o LSN ou uma bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN) foram excluídos.

O critério de avaliação primário da eficácia nos dois estudos consistiu na alteração absoluta do ppFEV₁ na semana 24 em relação ao valor inicial. Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração relativa do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, a alteração absoluta do IMC em relação ao valor inicial, a alteração absoluta no Domínio Respiratório pelo CFQ-R em relação à pontuação inicial, a proporção de doentes que obtiveram uma alteração relativa ≥ 5% do ppFEV₁ na semana 24 em relação ao valor inicial, e o número de exacerbações pulmonares (incluindo as que exigiram hospitalização ou terapêutica antibiótica IV) até à semana 24.

Nos dois ensaios, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppFEV₁ (Tabela 5). A melhoria média do ppFEV₁ foi rápida no início (dia 15) e manteve-se durante todo o período de tratamento de 24 semanas. No dia 15, a diferença entre tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo, no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, foi de 2,51 pontos

percentuais nos ensaios 1 e 2 agrupados ($P < 0,0001$). Observaram-se melhorias do ppFEV₁ independentemente da idade, gravidade da doença, género e região geográfica. Os ensaios de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluíram 81 doentes com um ppFEV₁ < 40 no início do estudo. A diferença entre tratamentos neste subgrupo foi comparável à observada em doentes com o ppFEV₁ ≥ 40. Na semana 24, a diferença entre tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV₁ em relação ao valor inicial, nos ensaios 1 e 2 agrupados, foi de 3,39 pontos percentuais ($P = 0,0382$) em doentes com um ppFEV₁ < 40 e de 2,47 pontos percentuais ($P < 0,0001$) em doentes com um ppFEV₁ ≥ 40.

Tabela 5: Resumo dos resultados primários e secundários principais no ensaio 1 e no ensaio 2*

		Ensaio 1		Ensaio 2		Agrupados (ensaio 1 e ensaio 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg q12h/IVA 250 mg q12h (n = 369)
Alteração absoluta do ppFEV ₁ na semana 24 (pontos percentuais)	Diferença entre tratamentos	–	2,41 ($P = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($P = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($P < 0,0001$)
	Alteração intra-grupo	-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 ($P < 0,0001$)
Alteração relativa do ppFEV ₁ na semana 24 (%)	Diferença entre tratamentos	–	4,15 ($P = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($P = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($P < 0,0001$)
	Alteração intra-grupo	-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 ($P < 0,0001$)
Alteração absoluta do IMC na semana 24 (kg/m ²)	Diferença entre tratamentos	–	0,13 ($P = 0,1938$)	–	0,36 ($P < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($P = 0,0004$)
	Alteração intra-grupo	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 ($P < 0,0001$)
Alteração absoluta da Pontuação do Domínio Respiratório pelo CFQ-R na semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos	–	1,5 ($P = 0,3569$)	–	2,9 ($P = 0,0736$)	–	2,2 ($P = 0,0512$)
	Alteração intra-grupo	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 ($P < 0,0001$)
Proporção de doentes com uma alteração relativa ≥5% do ppFEV ₁ na semana 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Razão de probabilidades	–	1,43 ($P = 0,1208$)	–	1,90 ($P = 0,0032$)	–	1,66 ($P = 0,0013$)
Número de exacerbações pulmonares até à semana 24	N.º de acontecimentos (taxa por 48 semanas)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Razão entre taxas	–	0,66 ($P = 0,0169$)	–	0,57 ($P = 0,0002$)	–	0,61 ($P < 0,0001$)

*Em cada estudo, foi realizado um procedimento hierárquico de testes relativamente aos critérios de avaliação primário e secundários em cada braço de tratamento ativo vs. placebo; em cada passo, $P \leq 0,0250$ e todos os testes anteriores que também satisfizessem este nível de significância eram necessários para a significância estatística.

[†]Indica uma significância estatística confirmada no procedimento hierárquico de testes.

Na semana 24, a proporção de doentes que permaneceram sem exacerbações pulmonares foi significativamente mais elevada nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo. Na análise agrupada, a razão entre taxas de exacerbações até à semana 24 em indivíduos tratados com lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h; n = 369) foi de 0,61 ($P < 0,0001$), representando uma redução de 39% em relação ao placebo. A taxa de acontecimentos por ano, anualizada para 48 semanas, foi de 0,70 no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 1,14 no grupo do placebo. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor diminuiu significativamente o risco de exacerbações que exigiram hospitalização *versus* placebo em 61% (razão entre taxas = 0,39, $P < 0,0001$; taxa de acontecimentos por 48 semanas de 0,17 com lumacaftor/ivacaftor e 0,45 com placebo) e reduziu as exacerbações que exigiram tratamento com antibióticos intravenosos em 56%

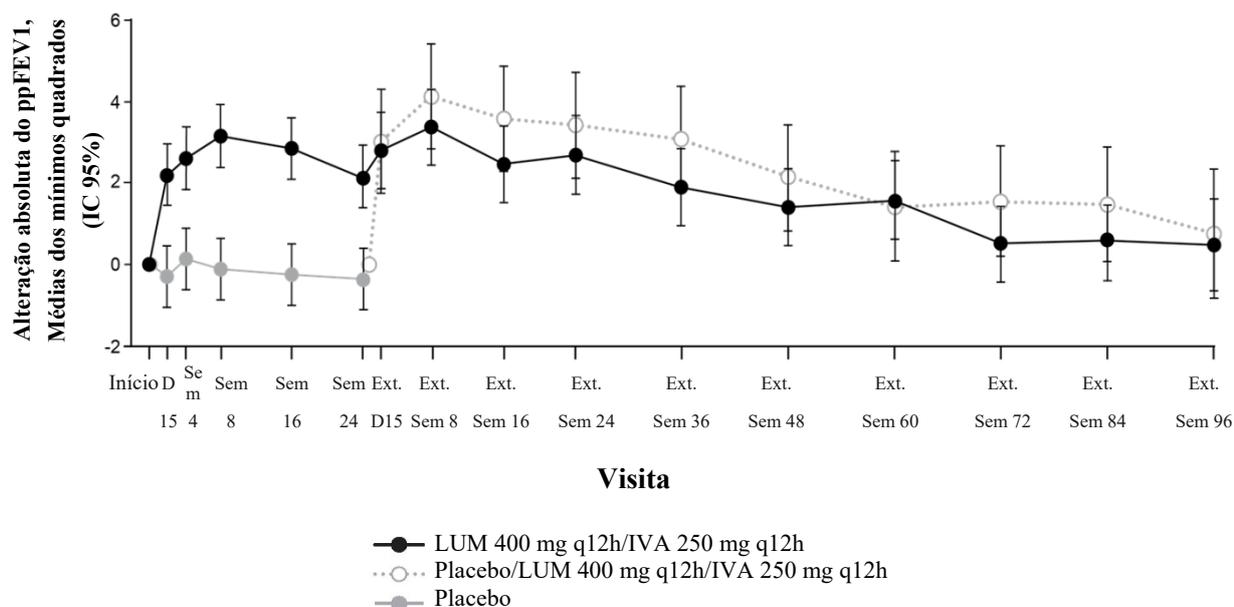
(razão entre taxas = 0,44, ($P < 0,0001$); taxa de acontecimentos por 48 semanas de 0,25 com lumacaftor/ivacaftor e 0,58 com placebo). Estes resultados não foram considerados estatisticamente significativos no âmbito da hierarquia de testes para os estudos individuais.

Ensaio de continuação da segurança e da eficácia a longo prazo

O ensaio 3 foi um estudo de continuação e extensão, multicêntrico, em grupos paralelos, de Fase 3, em doentes com FQ, que incluiu doentes com 12 ou mais anos de idade do ensaio 1 e do ensaio 2. Este ensaio de extensão foi concebido para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com lumacaftor/ivacaftor. Dos 1.108 doentes que foram submetidos a qualquer dos tratamentos no ensaio 1 ou no ensaio 2, administraram-se as doses a 1.029 (93%), que foram submetidos ao tratamento ativo (lumacaftor 600 mg uma vez por dia/ivacaftor 250 mg q12h ou lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) no ensaio 3 durante 96 semanas adicionais (i.e. até um total de 120 semanas). A análise primária da eficácia deste estudo de extensão incluiu dados até à semana 72 do ensaio 3 com uma análise da sensibilidade que incluiu dados até à semana 96 do ensaio 3.

Os doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor no ensaio 1 ou ensaio 2 apresentaram um efeito que se manteve em relação ao valor inicial após 96 semanas adicionais no decorrer do ensaio 3. Observaram-se alterações semelhantes nos doentes que passaram do placebo para o tratamento ativo às que foram observadas nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor no ensaio 1 ou no ensaio 2 (ver Tabela 5). Os resultados do ensaio 3 estão apresentados na Figura 1 e na Tabela 6.

Figura 1. Alteração absoluta do FEV₁ percentual previsto em cada visita desde o início do estudo†



† Dos ensaios 1, 2 e 3.

Tabela 6: Efeito a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor no ensaio 3*

Valor inicial e objetivo final	Passaram do placebo para lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P
Valor inicial do ppFEV₁‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Alteração absoluta desde o valor inicial do ppFEV₁ (pontos percentuais)						
Semana 72 da extensão		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Semana 96 da extensão		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Alteração relativa desde o valor inicial do ppFEV₁ (%)						
Semana 72 da extensão		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Semana 96 da extensão		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Valor inicial do IMC (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Alteração absoluta desde o valor inicial do IMC (kg/m²)						
Semana 72 da extensão		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Semana 96 da extensão		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Valor inicial da pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Alteração absoluta na pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontos)						
Semana 72 da extensão		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Semana 96 da extensão		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Valor inicial e objetivo final	Passaram do placebo para lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg q12h/ Ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)	Valor de P
Número de exacerbações pulmonares (acontecimentos) ** † ***						
Número de acontecimentos por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Número de acontecimentos que necessitaram de hospitalização por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Número de acontecimentos que necessitaram de antibióticos intravenosos por doente-ano (IC 95%) (taxa por 48 semanas)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*Um total de 82% (421 de 516 doentes elegíveis) completaram 72 semanas deste estudo; 42% completaram 96 semanas. A maioria dos doentes descontinuaram por outras razões que não de segurança.

** Para os doentes que continuaram dos ensaios 1 e 2 (grupo do placebo para o do lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 96 semanas. A apresentação para o grupo de dose de lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h é consistente com a posologia recomendada.

*** A taxa de acontecimentos por doente-ano foi anualizada para 48 semanas.

† Para os doentes que continuaram dos ensaios 1 e 2 (grupo do lumacaftor/ivacaftor para o do lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 120 semanas. A apresentação para o grupo de dose de lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h é consistente com a posologia recomendada.

‡ O valor inicial para o grupo do placebo que passou para lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h foi o valor inicial do ensaio 3. O valor inicial para o grupo do lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h foi o valor inicial do ensaio 1 e 2.

Ensaio em doentes com FQ que são heterozigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O ensaio 4 consistiu num ensaio de Fase 2, multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo, realizado em 125 doentes com FQ com 18 ou mais anos de idade que tinham um ppFEV₁ de 40 - 90 inclusive, e uma mutação *F508del* num alelo, mais um segundo alelo com uma mutação que se prevê resultar numa ausência de produção de CFTR ou numa CFTR que não é sensível ao ivacaftor *in vitro*.

Os doentes receberam lumacaftor/ivacaftor (n = 62) ou placebo (n = 63) além das terapêuticas prescritas para a FQ. O critério de avaliação primário foi a melhoria da função pulmonar, determinada pela alteração absoluta média em relação ao valor inicial do ppFEV₁ no dia 56. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor não produziu uma melhoria significativa do ppFEV₁ relativamente ao placebo em doentes com FQ, heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (diferença entre tratamentos de 0,60 [P = 0,5978]) e sem melhorias significativas do IMC ou do peso (ver secção 4.4).

Ensaio em doentes com FQ com 6 a 11 anos de idade que são homozigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O ensaio 7 foi um estudo clínico de Fase 3, controlado com placebo, de 24 semanas em 204 doentes com FQ, com 6 a 11 anos de idade (idade média de 8,8 anos). O ensaio 7 avaliou indivíduos com um índice de depuração pulmonar (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 na visita de rastreio inicial (LCI_{2,5} médio de 10,28 no início do estudo [intervalo: 6,55 a 16,38]) e um ppFEV₁ ≥ 70 no rastreio (ppFEV₁ médio de 89,8 no início do estudo [intervalo de: 48,6 a 119,6]). Os doentes receberam lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas (n = 103) ou placebo (n = 101), para além das terapêuticas prescritas para a FQ. Os doentes com anomalias em 2 análises da função hepática ou mais (ALT, AST, AP, GGT

≥ 3 vezes o LSN), ou ALT ou AST > 5 vezes o LSN, ou uma bilirrubina total > 2 vezes o LSN foram excluídos.

O critério de avaliação primário da eficácia foi a alteração absoluta do LCI_{2,5} desde o início do estudo até à semana 24. Os critérios de avaliação secundários principais incluíram a alteração absoluta média do cloreto no suor entre o início do estudo, no dia 15 e na semana 4, e na semana 24 (ver Efeitos farmacodinâmicos), a alteração absoluta do IMC entre o início do estudo e a semana 24, a alteração absoluta do CFQ-R Domínio Respiratório entre o início do estudo e a semana 24. Estes resultados estão apresentados na Tabela 7 abaixo:

Tabela 7: Resumo dos resultados primários e secundários principais no ensaio 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg q12h (n = 103)
Critério de avaliação primário			
Alteração absoluta do índice de depuração pulmonar (LCI_{2,5}) entre o início do estudo e a semana 24	Diferença entre tratamentos	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Alteração dentro do grupo	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Critérios de avaliação secundários principais*			
Alteração absoluta do IMC na semana 24 (kg/m²)	Diferença entre tratamentos	–	0,11 (P = 0,2522)
	Alteração dentro do grupo	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Alteração absoluta da pontuação do CFQ-R Domínio Respiratório até à semana 24 (pontos)	Diferença entre tratamentos	–	2,5 (P = 0,0628)
	Alteração dentro do grupo	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* O ensaio incluiu objetivos finais secundários principais e outros critérios de avaliação secundários.

O FEV₁ previsto em percentagem foi também avaliado como outro critério de avaliação secundário clinicamente significativo. Nos doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor, a diferença entre tratamentos em termos de alterações absolutas no ppFEV₁ entre o início do estudo e a semana 24 foi de 2,4 (P = 0,0182).

Os doentes com FQ com 6 anos de idade ou mais do ensaio 6 e do ensaio 7 foram incluídos num estudo de fase 3, multicêntrico, de continuação e extensão (ensaio 9). Este ensaio de extensão foi concebido para avaliar a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com lumacaftor/ivacaftor. Dos 262 doentes que receberam qualquer tratamento no ensaio 6 ou no ensaio 7, foi administrada dose a 239 (91%) e os mesmos receberam tratamento ativo (os doentes com 6 a <12 anos de idade receberam lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h; os doentes com ≥ 12 anos de idade receberam lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) no estudo de extensão durante um máximo de 96 semanas adicionais (i.e., até um total de 120 semanas) (ver secção 4.8). Os resultados secundários da eficácia e a taxa de acontecimentos de exacerbação pulmonar por doente-ano estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Efeito a longo prazo do lumacaftor/ivacaftor no ensaio 9

Valor inicial e objetivo final	Passaram do placebo para lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
	Média (DP)	Médias dos mínimos quadrados (IC 95%)
	n = 101	n = 128
Valor inicial de LCI _{2.5} ‡**	10,26 (2,24)	10,24 (2,42)
Alteração absoluta desde o valor inicial de LCI_{2.5}		
Semana 96 da extensão	(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)	(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101	n = 161
Valor inicial do IMC (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)	16,56 (1,77)
Alteração absoluta desde o valor inicial do IMC (kg/m²)		
Semana 96 da extensão	(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)	(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78	n = 135
Valor inicial da pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontoss)‡	77,1 (15,5)	78,5 (14,3)
Alteração absoluta na pontuação do domínio respiratório CFQ-R (pontoss)		
Semana 96 da extensão	(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)	(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Número de exacerbações pulmonares (acontecimentos) (ensaio 7 - FAS e ROS)†		
Número de acontecimentos por doente-ano (IC 95%)	n = 96 0,30 (0,21; 0,43)	n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Indivíduos tratados com placebo no ensaio 7 (n=96) e que transitaram para o tratamento ativo com LUM/IVA no estudo de extensão (P-L/I). Indivíduos tratados com LUM/IVA num dos estudos originais [ensaio 6 (n=49) ou ensaio 7 (n=94)] e que continuaram com o tratamento ativo com LUM/IVA na extensão (L/I-L/I).

‡O início do estudo para ambos os grupos (P-L/I e L/I-L/I) foi o início do estudo do ensaio 6 e do ensaio 7 (estudo original) e o n correspondente diz respeito ao conjunto de análise no estudo original.

**O sub-estudo LCI incluiu 117 indivíduos no grupo do L/I-L/I e 96 indivíduos no grupo do P-L/I.

†FAS = o conjunto de análise completa (n=103) inclui os indivíduos que receberam L/I no ensaio 7 e no ensaio 9, avaliados ao longo do período de estudo cumulativo para o L/I; ROS = o conjunto de continuação (n=96) incluiu os indivíduos que receberam placebo no ensaio 7 e L/I no ensaio 9, avaliados ao longo do período de estudo atual para o ensaio 9.

Ensaio 8: Estudo de Segurança e tolerabilidade em doentes pediátricos com FQ, com 2 a 5 anos de idade, homocigotos para a mutação F508del no gene CFTR

O ensaio 8 avaliou 60 doentes com 2 a 5 anos de idade aquando do rastreio (idade média de 3,7 anos no início do estudo). De acordo com o seu peso aquando do rastreio, os doentes receberam o granulado misturado com comida, de 12 em 12 horas, com uma dose de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor em doentes com um peso inferior a 14 kg (n = 19) ou 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor em doentes com um peso de 14 kg ou superior (n = 41), durante 24 semanas, para além das suas terapêuticas prescritas para a FQ. De modo a avaliar os efeitos sem fármaco, os doentes tiveram uma visita de seguimento da segurança após um período de eliminação de 2 semanas.

Os critérios de avaliação secundários incluíram a alteração absoluta no cloreto no suor entre o início do estudo e a semana 24 e a alteração absoluta no cloreto no suor entre a semana 24 e a semana 26 (ver Efeitos farmacodinâmicos), assim como os critérios de avaliação listados na Tabela 9. A relevância clínica da amplitude destas alterações em crianças com 2 a 5 anos com fibrose quística não foi ainda claramente estabelecida no tratamento a longo prazo.

Tabela 9: Resumo dos resultados secundários no ensaio 8

Critérios de avaliação secundários*	LUM/IVA
Alteração absoluta do índice de massa corporal (IMC) em relação ao início do estudo	n = 57 0,27 IC de 95%: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Alteração absoluta na pontuação z do IMC em função da idade em relação ao início do estudo	n = 57 0,29 IC de 95%: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Alteração absoluta no peso (kg) em relação ao início do estudo	n = 57 1,4 IC de 95%: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Alteração absoluta na pontuação z do peso em função da idade em relação ao início do estudo	n = 57 0,26 IC de 95%: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Alteração absoluta na estatura (cm) em relação ao início do estudo	N = 57 3,6 IC de 95%: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Alteração absoluta na pontuação z da idade em função da estatura em relação ao início do estudo	n = 57 0,09 IC de 95%: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Alteração absoluta dos níveis de elastase-1 fecal (FE-1) (µg/g) em relação ao início do estudo**	n = 35 52,6 IC de 95%: 22,5; 82,7; P = 0,0012
LCI 2,5	n = 17 -0,58 IC de 95%: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Nota: Os valores de P na tabela são nominais.

* Para os parâmetros de avaliação listados, a alteração absoluta desde o início do estudo é a alteração absoluta média desde o início do estudo até à semana 24.

** Todos os doentes apresentaram insuficiência pancreática no início do estudo. Três destes 48 doentes com valores de elastase fecal-1 < 100 µg/g no início do estudo atingiram um nível ≥ 200 µg/g na semana 24.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Orkambi em um ou mais subgrupos da população pediátrica em fibrose quística (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A exposição (AUC) de lumacaftor é, aproximadamente, 2 vezes mais elevada em voluntários adultos saudáveis quando comparada com a exposição em doentes com FQ. A exposição de ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e doentes com FQ. Após a administração duas vezes por dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de lumacaftor e ivacaftor em indivíduos saudáveis foram geralmente atingidas após cerca de 7 dias de tratamento, com uma razão de acumulação de, aproximadamente, 1,9 para o lumacaftor. A exposição no estado de equilíbrio de ivacaftor é mais baixa do que a exposição do dia 1 devido ao efeito de indução das CYP3A do lumacaftor (ver secção 4.5).

Após a administração oral de 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h num estado pós-prandial, as médias (\pm DP) no estado de equilíbrio da AUC_{0-12h} e da C_{max} foram de 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente para o lumacaftor e de 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ para o ivacaftor. Após a administração oral de 150 mg de ivacaftor isolado q12h num estado pós-prandial, as médias (\pm DP) no estado de equilíbrio da AUC_{0-12h} e da C_{max} foram de 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e de 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

Absorção

Após doses orais múltiplas de lumacaftor, a exposição de lumacaftor aumentou, em geral, de forma proporcional à dose num intervalo de 50 mg a 1000 mg a cada 24 horas. A exposição de lumacaftor aumentou, aproximadamente, para o dobro quando administrado com alimentos contendo gorduras em relação às condições de jejum. O t_{max} mediano (intervalo) de lumacaftor é de, aproximadamente, 4,0 horas (2,0; 9,0) no estado de jejum.

Após a administração de doses orais múltiplas de ivacaftor em associação com lumacaftor, a exposição do ivacaftor aumentou geralmente com a dose desde os 150 mg a cada 12 horas aos 250 mg a cada 12 horas. A exposição de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor aumentou, aproximadamente, para o triplo quando administrado com alimentos contendo gorduras em voluntários saudáveis. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O t_{max} mediano (intervalo) de ivacaftor é de, aproximadamente, 4,0 horas (2,0; 6,0) no estado pós-prandial.

Distribuição

A ligação de lumacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente 99%, principalmente à albumina. Após a administração oral de 400 mg, em intervalos de 12 horas, a doentes com FQ no estado pós-prandial, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico [coeficiente de variação em percentagem (CV)] foram estimados em 23,5 l (48,7%) e 33,3 l (30,5%), respectivamente.

A ligação de ivacaftor às proteínas plasmáticas é de, aproximadamente 99%, principalmente à glicoproteína ácida alfa-1 e à albumina. Após a administração oral de 250 mg de ivacaftor, em intervalos de 12 horas, em associação com lumacaftor, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico (CV) foram estimados em 95,0 l (53,9%) e 201 l (26,6%), respectivamente.

Estudos *in vitro* indicam que o lumacaftor é um substrato da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Biotransformação

O lumacaftor não é metabolizado extensamente pelo ser humano, sendo a maior parte excretada na forma inalterada nas fezes. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o lumacaftor é metabolizado principalmente por oxidação e glucoronidação.

O ivacaftor é metabolizado extensamente pelo ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente pelas CYP3A. M1 e M6 são os dois metabolitos principais do ivacaftor no ser humano. M1 tem, aproximadamente, um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. M6 tem menos de um quinquagésimo da potência do ivacaftor e não é considerado farmacologicamente ativo.

Eliminação

Após administração oral de lumacaftor, a maior parte do lumacaftor (51%) é excretada na forma inalterada nas fezes. Verificou-se que a excreção urinária de lumacaftor na forma inalterada é

insignificante. A semivida terminal aparente é de, aproximadamente, 26 horas. A depuração aparente típica, CL/F (VC), de lumacaftor foi estimada em 2,38 l/h (29,4%) nos doentes com FQ.

Após administração oral de ivacaftor isolado, a maior parte do ivacaftor (87,8%) é eliminada nas fezes após conversão metabólica. Verificou-se que a excreção urinária de ivacaftor na forma do fármaco inalterado é insignificante. Em indivíduos saudáveis, a semivida do ivacaftor, quando administrado com o lumacaftor é de, aproximadamente, 9 horas. A CL/F (VC) típica de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, foi estimada em 25,1 l/h (40,5%) nos doentes com FQ.

Populações especiais

Compromisso hepático

Após doses múltiplas de lumacaftor/ivacaftor durante 10 dias, indivíduos com compromisso moderado da função hepática (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram exposições mais elevadas (AUC_{0-12hr} de, aproximadamente, 50% superior e C_{max} de, aproximadamente, 30% superior) em comparação com indivíduos saudáveis com demografia correspondente. O impacto do compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) na farmacocinética de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor não foi estudado, mas prevê-se que o aumento da exposição seja inferior a 50%.

Não se realizaram estudos em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15), mas prevê-se que a exposição seja mais elevada do que em doentes com compromisso hepático moderado (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Compromisso renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com lumacaftor/ivacaftor em doentes com compromisso renal. Num estudo farmacocinético humano com lumacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de lumacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 8,6% da radioatividade total foi recuperada na urina com 0,18% na forma inalterada do composto de origem). Num estudo farmacocinético humano com ivacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de ivacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foi recuperada na urina). Uma análise farmacocinética populacional da depuração *versus* depuração da creatinina não revela quaisquer tendências em indivíduos com compromisso renal ligeiro e moderado (ver secção 4.2).

Idosos

A segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em doentes com 65 anos ou mais de idade não foram avaliadas.

Género

O efeito do género na farmacocinética do lumacaftor foi avaliado utilizando uma análise farmacocinética populacional dos dados obtidos nos estudos clínicos de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor. Os resultados não indicam diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos de lumacaftor ou ivacaftor entre homens e mulheres. Não são necessários ajustes posológicos com base no género.

População pediátrica

As exposições são semelhantes entre os adultos e a população pediátrica com base na análise da população (PK), conforme apresentado na Tabela 10:

Tabela 10: Exposição média (DP) ao lumacaftor e ivacaftor por grupo etário

Grupo etário	Dose	AUC _{ss} média (DP) lumacaftor (µg/ml*h)	AUC _{ss} média (DP) ivacaftor (µg/ml*h)
Doentes com 2 a 5 anos de idade com peso inferior a 14 kg	Saqueta de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg em intervalos de 12 horas	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Doentes com 2 a 5 anos de idade com 14 kg ou mais	Saqueta de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg em intervalos de 12 horas	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Doentes com 6 a 11 anos de idade	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Doentes com 12 a menos de 18 anos de idade	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg em intervalos de 12 horas	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Lumacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não se realizaram estudos específicos para avaliar o potencial fototóxico de lumacaftor; contudo, a avaliação dos dados clínicos e não clínicos não sugere uma propensão fototóxica.

Ivacaftor

Apenas se observaram efeitos em estudos de dose repetida a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos (respetivamente > 25, > 45 e > 35 vezes em ratinhos, ratos e cães) em relação ao nível máximo de exposição humana de ivacaftor quando administrado como Orkambi, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Farmacologia de segurança

O ivacaftor produziu um efeito inibidor, dependente da concentração, sobre as correntes de cauda do hERG (gene relacionado com o *ether-à-go-go* humano), com um IC₁₅ de 5,5 µM, o que é comparável à C_{max} (1,5 µM) do ivacaftor na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Contudo, não se observou qualquer prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor, num estudo por telemetria em cães com doses únicas de até 60 mg/kg ou em determinações do ECG em estudos de dose repetida com uma duração até 1 ano, no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães (C_{max} após 365 dias = 36,2 a 47,6 µM). O ivacaftor produziu um aumento relacionado com a dose, mas transitório, dos parâmetros da tensão arterial em cães em doses orais únicas até 60 mg/kg (ver secção 5.1).

Gravidez e fertilidade

O ivacaftor não foi teratogénico quando administrado por via oral a ratos e coelhos gestantes durante a fase de organogénese do desenvolvimento fetal, em doses cerca de 7 vezes (exposição de ivacaftor e metabolitos) e 46 vezes, respetivamente, a exposição de ivacaftor no ser humano na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Com doses tóxicas maternas em ratos, o ivacaftor produziu reduções do peso corporal fetal, um aumento da incidência de variações nas costelas cervicais, costelas hipoplásicas e costelas onduladas, e irregularidades do esterno, incluindo fusões. Desconhece-se qual a importância destas observações para o ser humano.

O ivacaftor afetou os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho e fêmea na dose de 200 mg/kg/dia (produzindo, respetivamente, exposições cerca de 11 e 7 vezes as exposições

obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi, com base na soma das AUCs do ivacaftor e dos seus metabolitos, extrapoladas das exposições do dia 90 na dose de 150 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses e das exposições do dia 17 da gestação no estudo piloto de desenvolvimento embriofetal nesta espécie) quando foi administrado às mães antes da gestação e na fase inicial da gestação. Não se observaram efeitos sobre os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em ratos macho ou fêmea em doses ≤ 100 mg/kg/dia (produzindo exposições cerca de 8 e 5 vezes, respetivamente, as obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi com base na soma das AUCs do ivacaftor e dos seus metabolitos, extrapoladas das exposições do dia 90 na dose de 100 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses e das exposições do dia 17 da gestação no estudo de desenvolvimento embriofetal nesta espécie). Observou-se transferência placentária do ivacaftor em ratos e coelhos grávidas.

Desenvolvimento peri e pós-natal

O ivacaftor não causou defeitos de desenvolvimento na descendência de ratos gestantes às quais se administrou doses de 100 mg/kg/dia por via oral, desde a gestação até ao parto e desmame (originando exposições, aproximadamente, 4 vezes superiores às que foram obtidas com a dose humana máxima recomendada do componente ivacaftor de Orkambi, com base na soma das AUC do ivacaftor e dos seus metabolitos). Doses superiores a 100 mg/kg/dia resultaram em índices de sobrevivência e lactação que corresponderam a 92% e 98% dos valores de controlo, respetivamente, além de diminuições dos pesos corporais das crias.

Animais juvenis

Observaram-se casos de cataratas em ratos juvenis aos quais se administraram doses de ivacaftor 0,32 vezes a dose humana máxima recomendada, com base na exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos, quando coadministrado com lumacaftor na combinação Orkambi. Não se observaram cataratas em fetos de ratos fêmea tratados durante a fase de organogénese do desenvolvimento fetal, em crias de rato que foram expostas até certo ponto pela ingestão de leite antes do desmame ou em estudos de toxicidade de dose repetida com ivacaftor. Desconhece-se qual a relevância potencial destas observações para o ser humano.

Lumacaftor e ivacaftor

Estudos de toxicidade de dose repetida que envolveram a coadministração de lumacaftor e de ivacaftor não revelaram riscos especiais para o ser humano em termos do potencial para toxicidades aditivas e/ou sinérgicas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Acetato succinato de hipromelose
Povidona (K30)
Laurilsulfato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Uma vez misturada, a mistura demonstrou ser estável durante uma hora.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Orkambi granulado é embalado numa saqueta de folha de alumínio laminada [terftalato de polietileno/polietileno/folha de alumínio/polietileno (BOPET/PE/Folha de alumínio/PE) biaxialmente orientado].

Embalagem de 56 (4 bolsas com 14 saquetas por bolsa) saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização:**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as medidas abaixo:

Descrição	Data limite
<p>Estudo de segurança pós-autorização (PASS) O requerente deverá conduzir um estudo observacional a longo prazo de 5 anos com lumacaftor/ivacaftor em doentes com fibrose quística, incluindo também critérios de avaliação microbiológicos e clínicos (p. ex. exacerbações) de acordo com um protocolo aprovado. O requerente deverá submeter análises anuais de dezembro de 2017 a 2020 e o relatório de estudo clínico (CSR) final até dezembro de 2021.</p>	<p>CSR final, dezembro de 2021</p>
<p>Estudo de eficácia pós-autorização (PAES) Com base no protocolo acordado, o requerente deverá conduzir um estudo de eficácia a longo prazo para comparar a progressão da doença entre crianças com FQ homocigótica para o <i>F508del-CFTR</i> e com 2 a 5 anos de idade, na altura do início do tratamento com Orkambi, versus a progressão da doença entre uma coorte correspondente, paralela, de crianças com FQ que nunca receberam tratamento com Orkambi, juntamente com uma coorte histórica longitudinal.</p>	<p>Análise interina: Dezembro de 2022</p> <p>Relatório final: Dezembro de 2025</p>

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

112 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 28 comprimidos).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Orkambi 100/125 comprimidos

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos
lumacaftor/ivacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Manhã

Noite

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM SIMPLES

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/003 28 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Orkambi 200/125

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR – EMBALAGEM MÚLTIPLA COM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 112 (4 embalagens de 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/001 112 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 28 comprimidos)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Orkambi 200/125

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR PARA EMBALAGEM MÚLTIPLA

SEM BLUE BOX

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/001 112 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos
lumacaftor/ivacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Manhã

Noite

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA A SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta de granulado contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado

56 saquetas

4 bolsas individuais com 14 saquetas por bolsa

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Levantar aqui para abrir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Orkambi 100/125 granulado

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

BOLSA PARA SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta de granulado contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado

14 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instruções de utilização

- Dose habitual: Tomar **uma saqueta** de granulado de ORKAMBI em **intervalos de 12 horas**.
- Misturar todo o conteúdo da saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade. Consuma-o completamente. Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenham gorduras.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Manhã

Noite

Utilizar todas as doses para os 7 dias antes de iniciar uma carteira nova.

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/006

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Orkambi 100 mg/125 mg granulado
lumacaftor/ivacaftor

Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA A SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta de granulado contém 150 mg de lumacaftor e 188 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado

56 saquetas

4 bolsas individuais com 14 saquetas por bolsa

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Levantar aqui para abrir

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Orkambi 150/188

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

BOLSA PARA AS SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta
lumacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta de granulado contém 150 mg de lumacaftor e 188 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado

14 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Instruções de utilização

- Dose habitual: Tomar **uma saqueta** de granulado de ORKAMBI em **intervalos de 12 horas**.
- Misturar todo o conteúdo da saqueta com 5 ml de alimentos moles ou líquidos, à temperatura ambiente ou inferior, que sejam apropriados para a idade. Consuma-o completamente. Utilizar no período de uma hora após misturar, imediatamente antes ou depois de uma refeição ou lanche que contenham gorduras.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Manhã

Noite

Utilizar todas as doses para os 7 dias antes de iniciar uma carteira nova.

Seg Ter Qua Qui Sex Sáb Dom

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1059/007

13. NÚMERO DO LOTE

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Orkambi 150 mg/188 mg granulado
lumacaftor/ivacaftor

Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película
lumacaftor/ivacaftor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Orkambi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Orkambi
3. Como tomar Orkambi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Orkambi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Orkambi e para que é utilizado

Orkambi contém duas substâncias ativas, lumacaftor e ivacaftor. É um medicamento utilizado para o tratamento prolongado da fibrose quística (FQ) em doentes com 6 ou mais anos de idade e que têm uma alteração específica (chamada mutação *F508del*) que afeta o gene de uma proteína chamada regulador de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que desempenha um papel importante na regulação do fluxo de muco nos pulmões. As pessoas com a mutação produzem uma proteína CFTR anormal. As células contêm duas cópias do gene *CFTR*; Orkambi é utilizado em doentes com as duas cópias afetadas pela mutação *F508del* (homozigóticos).

O lumacaftor e o ivacaftor atuam em conjunto para melhorar a função da proteína CFTR anormal. O lumacaftor aumenta a quantidade disponível de CFTR e o ivacaftor ajuda a proteína anormal a funcionar mais normalmente.

Orkambi poderá ajudá-lo a respirar, melhorando a função dos seus pulmões. Também poderá notar que é mais fácil engordar.

2. O que precisa de saber antes de tomar Orkambi

Não tome Orkambi

- se tem alergia ao lumacaftor, ao ivacaftor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Orkambi.

Orkambi só deverá ser utilizado em doentes **que tenham duas cópias da mutação F508del** no seu gene *CFTR*.

Fale com o seu médico antes de tomar Orkambi se lhe tiverem dito que tem uma doença **do fígado ou dos rins** porque o seu médico pode necessitar de ajustar a dose de Orkambi.

Foram observadas com frequência análises sanguíneas do fígado anormais em algumas pessoas medicadas com Orkambi. Informe de imediato o seu médico se tiver qualquer um destes sintomas, que podem ser um sinal de problemas do fígado:

- Dor ou desconforto na região superior direita do abdómen
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Urina escura
- Confusão

O seu médico deverá fazer algumas análises de sangue para controlar o seu fígado antes e enquanto estiver a tomar Orkambi, especialmente durante o primeiro ano.

Acontecimentos respiratórios como **falta de ar ou pressão no peito ou um estreitamento das vias respiratórias** foram observados em doentes quando iniciam o tratamento com Orkambi, especialmente em doentes com uma função pulmonar fraca. Se tiver uma função pulmonar deficiente, o seu médico pode efetuar um controlo mais frequente quando iniciar Orkambi.

Observou-se **um aumento da tensão arterial** em alguns doentes tratados com Orkambi. O seu médico poderá monitorizar a sua tensão arterial durante o tratamento com Orkambi.

Detetou-se uma anomalia do cristalino do olho (catarata), sem qualquer efeito na visão, em algumas crianças e adolescentes tratados com Orkambi e ivacaftor isoladamente (um dos componentes de Orkambi). O seu médico poderá efetuar alguns exames oculares antes e durante o tratamento com Orkambi.

Orkambi não é recomendado em doentes que foram submetidos a **um transplante de órgãos**.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Orkambi comprimidos não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. Outras formas deste medicamento (granulado em saqueta) são mais adequadas para crianças com menos de 6 anos de idade, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Outros medicamentos e Orkambi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico especialmente se tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Antibióticos (utilizados para o tratamento de infeções por bactérias), por exemplo: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Anticonvulsivantes (utilizados para o tratamento de convulsões [crises epiléticas]), por exemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Benzodiazepinas (utilizadas para o tratamento da ansiedade, dificuldade em dormir [insónia], agitação, etc.), por exemplo: midazolam, triazolam

- Medicamentos antifúngicos (utilizados para o tratamento de infeções por fungos), por exemplo: fluconazol, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Imunossupressores (utilizados após a transplantação de um órgão), por exemplo: ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus
- Produtos à base de plantas, por exemplo: Hipericão (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos antialérgicos (utilizados para o tratamento de alergias e/ou da asma), por exemplo: montelucaste, fexofenadina
- Antidepressivos (utilizados para o tratamento da depressão), por exemplo: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropiona
- Anti-inflamatórios (utilizados para o tratamento da inflamação), por exemplo: ibuprofeno
- Medicamentos antagonistas de H₂ (utilizados para reduzir o ácido no estômago), por exemplo: ranitidina
- Glicósidos cardíacos (utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada e de um ritmo anormal do coração chamado fibrilhação auricular), por exemplo: digoxina
- Anticoagulantes (utilizados para evitar a formação de coágulos de sangue ou para evitar que estes aumentem de tamanho no sangue e nos vasos sanguíneos), por exemplo: varfarina, dabigatran
- Contraceptivos (utilizados para evitar a gravidez), por exemplo: contraceptivos orais, injetáveis e implantáveis, assim como adesivos contraceptivos para aplicação na pele, os quais podem incluir etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios. Estes não são fiáveis como método contraceptivo eficaz quando administrados com Orkambi
- Corticosteroides (utilizados para tratar a inflamação), por exemplo: metilprednisolona, prednisona
- Inibidores da bomba de prótons (utilizados para tratar a doença do refluxo ácido e úlceras), por exemplo: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Hipoglicemiantes orais (utilizados para controlo e tratamento da diabetes tipo 2), por exemplo: repaglinida

Houve relatos de testes de rastreio de urina falso positivos para o tetrahydrocannabinol (THC – um componente ativo da canábis) em doentes a receberem Orkambi. O seu médico poderá pedir outra análise para verificar os resultados.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se for possível, será melhor evitar a utilização de Orkambi durante a gravidez, e o seu médico ajudá-la-á a decidir o que é melhor para si e para o seu filho.

Desconhece-se se o lumacaftor ou o ivacaftor são detetados no leite humano. Se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar Orkambi. O seu médico decidirá se deve aconselhá-la a parar de

amamentar ou a parar o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. O seu médico terá em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram comunicadas tonturas em doentes medicados com ivacaftor, um componente de Orkambi, as quais podem ter efeitos sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Se tiver tonturas, não deve conduzir nem utilizar máquinas até estes sintomas desaparecerem.

Se uma criança tiver tonturas enquanto estiver a tomar Orkambi, é aconselhável que a criança não ande de bicicleta nem faça algo que necessite da sua atenção completa até os sintomas desaparecerem.

Orkambi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Orkambi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Dose recomendada

A dose recomendada para doentes com 6 ou mais anos de idade é de dois comprimidos de manhã e dois comprimidos à noite (com um intervalo de 12 horas). Isto perfaz um total de quatro comprimidos por dia, a serem tomados com alimentos que contenham gordura.

Existem dosagens diferentes de Orkambi comprimidos para grupos etários diferentes. Verifique se lhe foi dado o comprimido certo (abaixo).

Idade	Comprimidos	Dose
6 a 11 anos	Orkambi 100 mg/125 mg	2 comprimidos de manhã 2 comprimidos à noite
12 anos ou mais de idade	Orkambi 200 mg/125 mg	2 comprimidos de manhã 2 comprimidos à noite

Pode começar a tomar Orkambi em qualquer dia da semana.

Se tiver problemas moderados ou graves com a função do seu fígado, o seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose de Orkambi porque o seu fígado não eliminará Orkambi com a mesma rapidez que em pessoas que têm uma função normal do fígado.

- **Problemas moderados do fígado:** a dose pode ser reduzida para dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite.
- **Problemas graves do fígado:** a dose pode ser reduzida para um comprimido de manhã e um comprimido à noite.

Modo de administração

Orkambi é para ser tomado por via oral. Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, divida ou dissolva os comprimidos.

É importante **tomar Orkambi com alimentos que contenham gorduras** para obter os níveis corretos de medicamento no seu organismo. Deve ser consumida uma refeição ou lanche contendo gorduras imediatamente antes ou depois de tomar Orkambi. As refeições e lanches recomendados nas normas para a FQ ou as refeições recomendadas nas normas nutricionais padrão, contêm as quantidades adequadas de gordura. Exemplos de refeições ou de lanches que contêm gorduras são aquelas

preparadas com manteiga ou com óleos ou as que contêm ovos. Os exemplos de outros alimentos que contêm gorduras são:

- Queijo, leite gordo, laticínios com leite gordo
- Carnes, peixes ricos em gorduras
- Pera-abacate, húmus (puré de grão de bico), produtos à base de soja (tofu)
- Barras ou bebidas nutritivas

Se tomar mais Orkambi do que deveria

Consulte o seu médico ou farmacêutico. Se possível, leve o medicamento e este folheto consigo. Pode ter efeitos indesejáveis, incluindo os que estão mencionados abaixo na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Orkambi

Tome a dose esquecida com uma refeição rica em gorduras, se tiverem decorrido menos de 6 horas desde a hora em que se esqueceu de tomar a dose. Caso contrário, aguarde até à próxima dose prevista, como faria normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar os comprimidos que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Orkambi

Deve continuar a tomar o medicamento de acordo com as indicações do seu médico, mesmo que se sintam bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis comunicados com Orkambi e com ivacaftor isolado (uma das substâncias ativas de Orkambi) estão indicados abaixo e podem ocorrer com a utilização de Orkambi.

Os efeitos indesejáveis graves causados por Orkambi incluem aumento dos níveis das enzimas do fígado no sangue, lesão do fígado e agravamento de doença grave do fígado preexistente. O agravamento da função do fígado pode ser fatal. Estes efeitos indesejáveis graves são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Informe de imediato o seu médico se tem qualquer um dos seguintes sintomas:

- Dor ou desconforto na região superior direita da barriga (do abdómen)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Confusão
- Urina escura

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Tosse com expectoração
- Congestão nasal
- Falta de ar
- Dores de cabeça
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Diarreia
- Aumento da expectoração
- Náuseas
- Constipação*

- Tonturas*
- Alterações no tipo de bactérias no muco*

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Aperto no peito
- Estreitamento das vias respiratórias
- Congestão dos seios nasais*
- Nariz tapado ou com corrimento
- Infecção das vias respiratórias superiores
- Dores de garganta
- Vermelhidão da garganta*
- Erupção na pele
- Gases
- Vômitos
- Aumento de uma enzima no seu sangue (creatina fosfocinase no sangue)
- Níveis elevados das enzimas do fígado observados nas análises ao sangue
- Períodos irregulares (menstruações) ou dores na altura da menstruação
- Dor de ouvidos, desconforto nos ouvidos*
- Zumbido nos ouvidos*
- Vermelhidão dentro do ouvido*
- Distúrbio do ouvido interno (sentir tonturas ou que está tudo a andar à roda)*
- Massa na mama*

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Períodos anormais, incluindo menstruações raras ou ausentes, ou hemorragia menstrual mais frequente ou mais intensa
- Aumento da tensão arterial
- Congestão dos ouvidos*
- Inflamação da mama*
- Aumento do volume da mama nos homens*
- Alterações ou dor nos mamilos*

*Efeitos indesejáveis observados com o ivacaftor isoladamente.

Efeitos indesejáveis em crianças

Os efeitos indesejáveis observados nas crianças são semelhantes aos que se observam nos adultos e adolescentes. Contudo, foram observados aumentos das enzimas do fígado no sangue com maior frequência em crianças mais pequenas do que em adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Orkambi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior/no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Orkambi

As substâncias ativas são o lumacaftor e o ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película e Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película:

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, acetato succinato de hipromelose, povidona (K30), laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio (ver secção 2 “Orkambi contém sódio”).
- Revestimento do comprimido: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, carmim (E120), laca de alumínio de azul brilhante FCF (E133) e laca de alumínio de indigotina (E132)
- Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto (E172), propilenoglicol e hidróxido de amónio

Qual o aspeto de Orkambi e conteúdo da embalagem

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos cor-de-rosa, de forma oval (dimensões 14 × 7,6 × 4,9 mm), com a impressão “1V125” em tinta preta num lado.

Orkambi 100 mg/125 mg está disponível em embalagens contendo 112 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película).

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são comprimidos cor-de-rosa, de forma oval (dimensões 14 × 8,4 × 6,8 mm) com a impressão “2V125” em tinta preta num lado.

Orkambi 200 mg/125 mg está disponível em embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película e em embalagens múltiplas contendo 112 comprimidos revestidos por película (4 embalagens de 28 comprimidos revestidos por película).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irlanda

Tel: +353 (0) 1 761 7299

Fabricante

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Folheto informativo: Informação para o doente

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta

lumacaftor/ivacaftor

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que o(a) seu(ua) filho(a) tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de o(a) seu(ua) filho(a) começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para o(a) seu(ua) filho(a). Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que o(a) seu(ua) filho(a).
- Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Orkambi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes do(a) seu(ua) filho(a) tomar Orkambi
3. Como administrar Orkambi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Orkambi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Orkambi e para que é utilizado

Orkambi contém duas substâncias ativas, lumacaftor e ivacaftor. É um medicamento utilizado para o tratamento prolongado da fibrose quística (FQ) em doentes com 2 ou mais anos de idade e que têm uma alteração específica (chamada mutação *F508del*) que afeta o gene de uma proteína chamada regulador de condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que desempenha um papel importante na regulação do fluxo de muco nos pulmões. As pessoas com a mutação produzem uma proteína CFTR anormal. As células contêm duas cópias do gene *CFTR*; Orkambi é utilizado em doentes com as duas cópias afetadas pela mutação *F508del* (homozigóticos).

O lumacaftor e o ivacaftor atuam em conjunto para melhorar a função da proteína CFTR anormal. O lumacaftor aumenta a quantidade disponível de CFTR e o ivacaftor ajuda a proteína anormal a funcionar mais normalmente.

2. O que precisa de saber antes do(a) seu(ua) filho(a) tomar Orkambi

Não utilize Orkambi

- se o(a) seu(ua) filho(a) tiver alergia ao lumacaftor, ao ivacaftor ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico antes de administrar Orkambi.

Orkambi só deverá ser utilizado em doentes **que tenham duas cópias da mutação *F508del*** no seu gene *CFTR*.

Fale com o médico do(a) seu(ua) filho(a) antes de administrar Orkambi se lhe tiverem dito que o(a) seu(ua) filho(a) tem uma doença **do fígado ou dos rins** porque o seu médico pode necessitar de ajustar a dose de Orkambi.

Foram observadas com frequência análises sanguíneas do fígado anormais em algumas pessoas medicadas com Orkambi. Informe de imediato o médico do(a) seu(ua) filho(a) se este(a) tiver qualquer um destes sintomas, que podem ser um sinal de problemas do fígado:

- Dor ou desconforto na região superior direita do abdómen
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Urina escura
- Confusão

O médico do(a) seu(ua) filho(a) deverá fazer algumas análises de sangue para controlar o fígado do(a) seu(ua) filho(a) antes e enquanto estiver a tomar Orkambi, especialmente durante o primeiro ano.

Acontecimentos respiratórios como **falta de ar ou pressão no peito ou um estreitamento das vias respiratórias** foram observados em doentes quando iniciam o tratamento com Orkambi, especialmente em doentes com uma função pulmonar fraca. Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver uma função pulmonar deficiente, o médico do(a) seu(ua) filho(a) pode efetuar um controlo mais frequente quando iniciar Orkambi.

Observou-se **um aumento da tensão arterial** em alguns doentes tratados com Orkambi. O médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá monitorizar a sua tensão arterial durante o tratamento com Orkambi.

Detetou-se uma anomalia do cristalino do olho (catarata), sem qualquer efeito na visão, em algumas crianças e adolescentes tratados com Orkambi e ivacaftor isoladamente (um dos componentes de Orkambi). O médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá efetuar alguns exames oculares antes e durante o tratamento com Orkambi.

Orkambi não é recomendado em doentes que foram submetidos a **um transplante de órgãos**.

Crianças com menos de 2 anos de idade

Desconhece-se se Orkambi é seguro e eficaz em crianças com menos de 2 anos de idade. Por conseguinte, Orkambi não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade.

Outros medicamentos e Orkambi

Informe o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico se o(a) seu(ua) filho(a) estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o médico especialmente se o(a) seu(ua) filho(a) tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Antibióticos (utilizados para o tratamento de infeções por bactérias), por exemplo: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Anticonvulsivantes (utilizados para o tratamento de convulsões [crises epilépticas]), por exemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Benzodiazepinas (utilizadas para o tratamento da ansiedade, dificuldade em dormir [insónia], agitação, etc.), por exemplo: midazolam, triazolam

- Medicamentos antifúngicos (utilizados para o tratamento de infeções por fungos), por exemplo: fluconazol, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Imunossuppressores (utilizados após a transplantação de um órgão), por exemplo: ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus
- Produtos à base de plantas, por exemplo: Hipericão (*Hypericum perforatum*)
- Medicamentos antialérgicos (utilizados para o tratamento de alergias e/ou da asma), por exemplo: montelucaste, fexofenadina
- Antidepressivos (utilizados para o tratamento da depressão), por exemplo: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropiona
- Anti-inflamatórios (utilizados para o tratamento da inflamação), por exemplo: ibuprofeno
- Medicamentos antagonistas de H₂ (utilizados para reduzir o ácido no estômago), por exemplo: ranitidina
- Glicósidos cardíacos (utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada e de um ritmo anormal do coração chamado fibrilhação auricular), por exemplo: digoxina
- Anticoagulantes (utilizados para evitar a formação de coágulos de sangue ou para evitar que estes aumentem de tamanho no sangue e nos vasos sanguíneos), por exemplo: varfarina, dabigatrano
- Contraceptivos (utilizados para evitar a gravidez), por exemplo: contraceptivos orais, injetáveis e implantáveis, assim como adesivos contraceptivos para aplicação na pele, os quais podem incluir etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios. Estes não são fiáveis como método contraceptivo eficaz quando administrados com Orkambi
- Corticosteroides (utilizados para tratar a inflamação), por exemplo: metilprednisolona, prednisona
- Inibidores da bomba de prótons (utilizados para tratar a doença do refluxo ácido e úlceras), por exemplo: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Hipoglicemiantes orais (utilizados para controlo e tratamento da diabetes tipo 2), por exemplo: repaglinida

Houve relatos de testes de rastreio de urina falso positivos para o tetrahydrocannabinol (THC – um componente ativo da canábis) em doentes a receberem Orkambi. O médico do(a) seu(ua) filho(a) poderá pedir outra análise para verificar os resultados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram comunicadas tonturas em doentes medicados com ivacaftor, um componente de Orkambi, as quais podem ter efeitos sobre a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

Se uma criança tiver tonturas enquanto estiver a tomar Orkambi, é aconselhável que a criança não ande de bicicleta nem faça algo que necessite da sua atenção completa até os sintomas desaparecerem.

Orkambi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Orkambi

Administre este medicamento ao(à) seu(ua) filho(a) exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o médico se tiver dúvidas.

O médico do(a) seu(ua) filho(a) determinará a dose correta para o(a) seu(ua) filho(a). O(a) seu(ua) filho(a) tem de continuar a utilizar todos os outros medicamentos, a menos que o médico do(a) seu(ua) filho(a) lhe diga para deixar de os utilizar.

Dose recomendada

A dose recomendada para doentes com 2 ou mais anos de idade está indicada na tabela abaixo. Orkambi tem de ser tomado de manhã e à noite (com um intervalo de 12 horas) com alimentos que contenham gordura.

Existem dosagens diferentes de Orkambi de acordo com a idade do(a) seu(ua) filho(a) e o seu peso. Verifique se lhe foi dada a dose certa (abaixo).

Idade, peso	Medicamento	Dose
2 a 5 anos com peso inferior a 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta	Uma saqueta de manhã; Uma saqueta à noite
2 a 5 anos com peso de 14 kg ou superior	Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta	Uma saqueta de manhã; Uma saqueta à noite

Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver problemas moderados ou graves com a função do seu fígado, o seu médico pode ter necessidade de diminuir a dose de Orkambi porque o fígado do(a) seu(ua) filho(a) não eliminará Orkambi com a mesma rapidez que em pessoas que têm uma função normal do fígado.

- **Problemas moderados do fígado:** a dose pode ser reduzida em dias alternados: duas saquetas num dia (de manhã e à noite), uma saqueta no dia seguinte (de manhã apenas).
- **Problemas graves do fígado:** a dose pode ser reduzida para uma saqueta por dia ou com menos frequência.

Modo de administração

Orkambi é para ser tomado por via oral.

Cada saqueta é de utilização única apenas.

Pode começar a dar Orkambi ao(à) seu(ua) filho(a) em qualquer dia da semana.

Administrar o granulado de Orkambi ao(à) seu(ua) filho(a):

- Segure na saqueta de granulado com a linha a picotado virada para cima.
- Agite a saqueta cuidadosamente para fazer assentar o conteúdo.
- Rasgue ou corte a saqueta pela linha a picotado para abrir.
- Misture todo o conteúdo de uma saqueta com uma colher de chá (5 ml) com alimentos moles ou líquidos adequados para a idade. Os alimentos ou líquidos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo da mesma. Alguns exemplos de alimentos moles ou líquidos apropriados para a idade incluem fruta em puré, iogurte com aromas e leite ou sumos.

- Uma vez misturado, dê o medicamento ao(à) seu(ua) filho(a) de imediato. Caso não seja possível, dê o medicamento no período de uma hora após a mistura. Assegure-se de que a mistura é consumida imediatamente e por completo.
- Devem administrar-se alimentos que contêm gordura ao(à) seu(ua) filho(a) imediatamente antes ou após a administração da dose (em baixo encontram-se alguns exemplos).

É importante **tomar Orkambi com alimentos que contenham gorduras** para obter os níveis corretos de medicamento no seu organismo. As refeições e lanches recomendados nas normas para a FQ ou as refeições recomendadas nas normas nutricionais padrão, contêm as quantidades adequadas de gordura. Exemplos de refeições ou de lanches que contêm gorduras são aquelas preparadas com manteiga ou com óleos ou as que contêm ovos. Os exemplos de outros alimentos que contêm gorduras são:

- Queijo, leite gordo, laticínios com leite gordo
- Carnes, peixes ricos em gorduras
- Pera-abacate, húmus (puré de grão de bico), produtos à base de soja (tofu)
- Barras ou bebidas nutritivas

Se o(a) seu(ua) filho(a) tomar mais Orkambi do que deveria

Consulte o médico do(a) seu(ua) filho(a) ou farmacêutico. Se possível, leve o medicamento do(a) seu(ua) filho(a) e este folheto consigo. O(a) seu(ua) filho(a) pode ter efeitos indesejáveis, incluindo os que estão mencionados abaixo na secção 4.

Caso se tenha esquecido de administrar Orkambi ao(à) seu(ua) filho(a)

Dê a dose esquecida com uma refeição rica em gorduras, se tiverem decorrido menos de 6 horas desde a hora em que se esqueceu de dar a dose ao(à) seu(ua) filho(a). Caso contrário, aguarde até à próxima dose prevista do(a) seu(ua) filho(a), como faria normalmente. Não dê ao(à) seu(ua) filho(a) uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Se parar de administrar Orkambi ao(à) seu(ua) filho(a)

Continue a administrar Orkambi ao(à) seu(ua) filho(a) durante o tempo recomendado pelo seu médico. Não deixe de o administrar a menos que o médico do(a) seu(ua) filho(a) o aconselhar a fazê-lo. Deve continuar a administrar o medicamento de acordo com as indicações do seu médico, mesmo que ache que o(a) seu(ua) filho(a) se sente bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou farmacêutico do(a) seu(ua) filho(a).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis comunicados com Orkambi e com ivacaftor isolado (uma das substâncias ativas de Orkambi) estão indicados abaixo e podem ocorrer com a utilização de Orkambi.

Os efeitos indesejáveis graves causados por Orkambi incluem aumento dos níveis das enzimas do fígado no sangue, lesão do fígado e agravamento de doença grave do fígado preexistente. O agravamento da função do fígado pode ser fatal. Estes efeitos indesejáveis graves são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas).

Informe de imediato o médico do(a) seu(ua) filho(a) se este(a) tiver qualquer um dos seguintes sintomas:

- Dor ou desconforto na região superior direita da barriga (do abdómen)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vômitos
- Confusão

- Urina escura

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Tosse com expectoração
- Congestão nasal
- Falta de ar
- Dores de cabeça
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Diarreia
- Aumento da expectoração
- Náuseas
- Constipação*
- Tonturas*
- Alterações no tipo de bactérias no muco*

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Aperto no peito
- Estreitamento das vias respiratórias
- Congestão dos seios nasais*
- Nariz tapado ou com corrimento
- Infecção das vias respiratórias superiores
- Dores de garganta
- Vermelhidão da garganta*
- Erupção na pele
- Gases
- Vômitos
- Aumento de uma enzima no sangue (creatina fosfocinase no sangue)
- Níveis elevados das enzimas do fígado observadas nas análises ao sangue
- Períodos irregulares (menstruações) ou dores na altura da menstruação
- Dor de ouvidos, desconforto nos ouvidos*
- Zumbido nos ouvidos*
- Vermelhidão dentro do ouvido*
- Distúrbio do ouvido interno (sentir tonturas ou que está tudo a andar à roda)*
- Massa na mama*

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Períodos anormais, incluindo menstruações raras ou ausentes, ou hemorragia menstrual mais frequente ou mais intensa
- Aumento da tensão arterial
- Congestão dos ouvidos*
- Inflamação da mama*
- Aumento do volume da mama nos homens*
- Alterações ou dor nos mamilos*

*Efeitos indesejáveis observados com o ivacaftor isoladamente.

Efeitos indesejáveis em crianças

Os efeitos indesejáveis observados nas crianças são semelhantes aos que se observam nos adultos e adolescentes. Contudo, foram observados aumentos das enzimas do fígado no sangue com maior frequência em crianças mais pequenas do que em adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o(a) seu(ua) filho(a) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico do(a) seu(ua) filho(a). Também

podrá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Orkambi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior/saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao farmacêutico do(a) seu(ua) filho(a) como deitar fora os medicamentos que o(a) seu(ua) filho(a) já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Orkambi

As substâncias ativas são o lumacaftor e o ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta:

Cada saqueta contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta:

Cada saqueta contém 150 mg de lumacaftor e 188 mg de ivacaftor.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, acetato succinato de hipromelose, povidona (K30) e laurilsulfato de sódio (ver secção 2 “Orkambi contém sódio”).

Qual o aspeto de Orkambi e conteúdo da embalagem

Orkambi 100 mg/125 mg granulado em saqueta é um granulado branco a esbranquiçado.

Orkambi 150 mg/188 mg granulado em saqueta é um granulado branco a esbranquiçado.

O granulado é fornecido em saquetas.

- Embalagens de 56 saquetas (contêm 4 bolsas individuais com 14 saquetas por bolsa).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irlanda

Tel: +353 (0) 1 761 7299

Fabricante

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Anexo IV

Fundamentos para uma renovação adicional

Fundamentos para uma renovação adicional

Com base nos dados que ficaram disponíveis desde a concessão da autorização de introdução no mercado inicial, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Orkambi continua a ser positiva, mas considera que o seu perfil de segurança deverá ser cuidadosamente monitorizado pelas seguintes razões:

- Está a decorrer um PASS para Orkambi cujo objetivo consiste em avaliar a segurança a longo prazo da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) em doentes com fibrose quística (FQ). Dado que este estudo foi classificado como sendo de categoria 1 e os resultados são considerados como sendo essenciais para o benefício-risco, considera-se apropriado haver uma segunda renovação da autorização de introdução no mercado.
- Estão disponíveis dados limitados de exposição e de pós-comercialização em relação às aprovações recentes para doentes pediátricos (6-12 anos de idade e 2-5 anos de idade).
- Está planeado um estudo PAES para comparar a progressão da doença entre crianças com FQ que são homozigóticas para a F508del-CFTR e com idade entre 2 e 5 anos aquando do início do tratamento com Orkambi *versus* a progressão da doença entre coortes concomitantes, correspondentes, de crianças com FQ que nunca receberam tratamento com Orkambi, para além de um coorte histórica longitudinal. Prevê-se que este estudo forneça a verificação do impacto do tratamento com Orkambi nos resultados clínicos (incluindo a segurança a longo prazo) e na progressão da doença e confirme as atuais premissas de eficácia e segurança.

Por conseguinte, com base no perfil de segurança limitado de Orkambi, o CHMP concluiu que o titular da AIM deverá submeter um pedido de renovação adicional daqui a 5 anos.