

**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 200 mg/125 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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)

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 é indicado para o tratamento da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (ver secções 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

A dose recomendada é de dois comprimidos (cada comprimido contendo 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) tomados por via oral em intervalos de 12 horas (dose diária total de 800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor).

Orkambi 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 dose programada, Orkambi 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.

#### Populações especiais

##### *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 para dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite (dose diária total de 600 mg de lumacaftor/375 mg de ivacaftor) (ver secção 5.2).

Não existe experiência com a utilização de Orkambi 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 numa dose máxima de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor como dose diária total, administrada na forma de um comprimido de manhã e um comprimido à noite, ou numa dose inferior (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

#### *Utilização concomitante de inibidores das CYP3A*

Não são necessários ajustes posológicos quando se inicia tratamento com inibidores das CYP3A em doentes a tomar Orkambi. Contudo, quando se inicia Orkambi em doentes a tomar inibidores potentes das CYP3A, a dose deve ser reduzida para um comprimido por dia (dose diária total de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) durante a primeira semana de tratamento para permitir o efeito de indução do lumacaftor no estado de equilíbrio. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada.

Se Orkambi for interrompido durante mais de uma semana e depois for reiniciado durante a toma de inibidores potentes das CYP3A, a dose de Orkambi deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de reiniciação do tratamento. Após este período, deve continuar-se com a dose diária recomendada (ver secção 4.5).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Recomenda-se precaução durante a utilização de Orkambi 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).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Orkambi em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secção 5.1).

#### *Pessoas idosas*

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

#### 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 significativamente reduzida quando administrado em associação com lumacaftor, lumacaftor/ivacaftor não deve ser utilizado nestes doentes.

### Acontecimentos respiratórios

Os acontecimentos respiratórios (p. ex., desconforto no peito, dispneia e respiração anormal) foram mais frequentes durante o início da terapêutica com lumacaftor/ivacaftor. A experiência clínica em doentes com um FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (ppFEV<sub>1</sub>) <40 é limitada, recomendando-se uma monitorização adicional destes doentes durante o início da terapêutica (ver secção 4.8). Não existe experiência em iniciar-se o tratamento com lumacaftor/ivacaftor em doentes com exacerbações pulmonares, e este não é aconselhável.

### Doentes com doença hepática avançada

Podem estar presentes anomalias da função hepática, incluindo doença hepática avançada, em doentes com FQ. O agravamento da função hepática em doentes com doença hepática avançada foi notificado em alguns doentes com FQ 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).

### Acontecimentos hepatobiliares

Foi notificada 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.

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), o tratamento com lumacaftor/ivacaftor deve ser descontinuado e os testes laboratoriais devem ser seguidos regularmente até à resolução das anomalias. 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. A administração de Orkambi pode diminuir a exposição sistémica de medicamentos que são substratos das CYP3A, diminuindo assim o seu efeito terapêutico. Não se recomenda a coadministração com substratos sensíveis das CYP3A ou com substratos das CYP3A com uma margem terapêutica estreita (ver secção 4.5).

Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir consideravelmente a exposição a contraceptivos hormonais, diminuindo a sua eficácia. 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. A utilização de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes das CYP3A, como a rifampicina, reduz significativamente a exposição ao ivacaftor, o que pode diminuir a eficácia terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. 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 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 a secção 4.5 para interações com imunossuppressores.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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 o tratamento com 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 nas CYP3A do lumacaftor no estado de equilíbrio, 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 reduzida para um comprimido por dia (dose diária total de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) durante a primeira semana de tratamento para permitir o efeito de indução no estado de equilíbrio do lumacaftor. Após este período, deve continuar-se o tratamento com a dose diária recomendada como descrito na secção 4.2. Se lumacaftor/ivacaftor for interrompido durante mais de uma semana, a dose deve ser reduzida para um comprimido por dia durante a primeira semana de reiniciação do tratamento.

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.

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.

### *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.

### Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas

A Tabela 1 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 deriva principalmente de estudos *in vitro*. As recomendações feitas no “Comentário clínico” na Tabela 1 baseiam-se em estudos de interações medicamentosas, interações com relevância clínica ou interações previstas devido a vias de eliminação. As interações medicamentosas que têm a maior relevância clínica são indicadas primeiro.

| <b>Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos</b> |   |   |
|--|---|---|
| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>   |   |   |
| <b>Nome do medicamento</b>   | <b>Efeito</b>   | <b>Comentário clínico</b>   |
| <b>Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica</b>   |   |   |
| <b>Antialérgicos:</b>  |   |   |
| montelucaste   | ↔ LUM, IVA  |   |
|  | ↓ montelucaste<br>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<br>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.   |

**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>                              |  |   |
|---|--|---|
| <b>Nome do medicamento</b>  | <b>Efeito</b>  | <b>Comentário clínico</b>   |
| <b>Antibióticos:</b><br>claritromicina,<br>telitromicina                | ↔ LUM<br>↑ IVA<br>Devido à inibição das CYP3A pela claritromicina, telitromicina<br><br>↓ claritromicina, telitromicina<br>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.<br><br>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.<br><br>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<br>↑ IVA<br>Devido à inibição das CYP3A pela eritromicina<br><br>↓ eritromicina<br>Devido à indução das CYP3A pelo LUM                                     | Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com eritromicina.<br><br>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.   |
| <b>Anticonvulsivantes:</b><br>carbamazepina,<br>fenobarbital, fenitoína | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>Devido à indução das CYP3A por estes anticonvulsivantes<br><br>↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína<br>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 anticonvulsante podem diminuir significativamente, o que pode reduzir a eficácia das duas substâncias ativas.   |

**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>   |   |  |
|--|---|--|
| <b>Nome do medicamento</b>   | <b>Efeito</b>   | <b>Comentário clínico</b>  |
| <b>Antifúngicos:</b><br>itraconazol*,<br>cetoconazol,<br>posaconazol,<br>voriconazol | <p>↔ LUM<br/>↑ IVA<br/>Devido à inibição das CYP3A por estes antifúngicos</p> <p>↓ itraconazol,<br/>cetoconazol,<br/>voriconazole<br/>Devido à indução das CYP3A pelo LUM</p> <p>↓ posaconazol<br/>Devido à indução da UGT pelo LUM</p>   | <p>Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando estes antifúngicos são iniciados em doentes a tomar lumacaftor/ivacaftor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |
| Fluconazol   | <p>↔ LUM<br/>↑ IVA<br/>Devido à inibição das CYP3A pelo fluconazol</p> <p>↓ fluconazol<br/>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</p> | <p>Não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com fluconazol.</p> <p>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.</p>   |



**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>   |   |   |
|--|---|---|
| <b>Nome do medicamento</b>   | <b>Efeito</b>   | <b>Comentário clínico</b>   |
| <b>Anti-inflamatórios:</b><br>Ibuprofeno   | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ ibuprofeno<br>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.  |
| <b>Antimicobacterianos:</b><br>rifabutina, rifampicina*, rifapentina                     | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>Devido à indução das CYP3A pelos antimicobacterianos<br><br>↓ rifabutina<br>Devido à indução das CYP3A pelo LUM | 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.<br><br>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. |
|  | ↔ rifampicina, rifapentina  |   |
| <b>Benzodiazepinas:</b><br>midazolam, triazolam  | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ midazolam, triazolam<br>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 ou de triazolam, o que reduzirá a sua eficácia.  |
| <b>Contracetivos hormonais:</b><br>etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios | ↓ etinilestradiol, noretindrona e outros progestagénios<br>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.   |

**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>  |  |   |
|---|--|---|
| <b>Nome do medicamento</b>  | <b>Efeito</b>  | <b>Comentário clínico</b>   |
| <b>Imunossupressores:</b><br>ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus<br>(utilizados após transplante de órgãos) | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus<br>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. |
| <b>Inibidores da bomba de protões:</b><br>esomeprazol, lansoprazol, omeprazol   | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol<br>Devido à indução das CYP3A/2C19 pelo LUM        | Pode ser necessária uma dose mais elevada de inibidores da bomba de protões para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes inibidores da bomba de protões, o que pode reduzir a sua eficácia.  |
| <b>Produtos à base de plantas:</b><br>Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | ↔ LUM<br>↓ IVA<br>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.   |
| <b>Outros medicamentos concomitantes com relevância clínica</b>   |  |   |
| <b>Antiarrítmicos:</b><br>digoxina  | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ ou ↓ digoxina<br>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.   |
| <b>Anticoagulantes:</b><br>dabigatrano  | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ ou ↓ dabigatrano<br>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 dabigatrano para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição do dabigatrano.   |

**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| <b>Classe do medicamento concomitante:</b>                           |  |   |
|--|--|---|
| <b>Nome do medicamento</b>   | <b>Efeito</b>  | <b>Comentário clínico</b>   |
| varfarina  | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ ou ↓ varfarina<br>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.  |
| <b>Antidepressivos:</b><br>citalopram, escitalopram, sertralina      | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ citalopram, escitalopram, sertralina<br>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<br><br>↓ bupropiona<br>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.   |
| <b>Corticosteroides sistémicos:</b><br>metilprednisolona, prednisona | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ metilprednisolona, prednisona<br>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. |
| <b>Bloqueadores de H<sub>2</sub>:</b><br>ranitidina                  | ↔ LUM, IVA<br><br>↑ ou ↓ ranitidina<br>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.  |

**Tabela 1: Interações medicamentosas estabelecidas e outras interações potencialmente significativas - recomendações posológicas para a utilização de lumacaftor/ivacaftor com outros medicamentos**

| Classe do medicamento concomitante:   |  |   |
|---|--|---|
| Nome do medicamento   | Efeito   | Comentário clínico  |
| <b>Hipoglicemiantes orais:</b><br>repaglinida   | ↔ LUM, IVA<br><br>↓ repaglinida<br>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.<br>* Com base em estudos de interações clínicas entre medicamentos. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são interações previstas. |  |   |

#### 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 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

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. Não se observaram efeitos sobre os índices de fertilidade e de desempenho reprodutivo em machos ou fêmeas com doses  $\leq 100$  mg/kg/dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Orkambi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

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 ou utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente apresentadas por doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3 agrupados, controlados com placebo, 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 que ocorreram em pelo menos 0,5% dos doentes incluíram acontecimentos hepatobiliares, p. ex., elevações das transaminases, hepatite colestática e encefalopatia hepática.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas, identificadas com base em estudos clínicos com 24 semanas de tratamento com lumacaftor/ivacaftor em doentes com 12 ou mais anos de idade que são homocigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, são apresentadas na Tabela 2 e identificadas por classe de sistemas de órgãos, frequência e reações adversas. As reações adversas observadas com ivacaftor isolado são também apresentadas na Tabela 2. 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 ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

| <b>Classe de sistemas de órgãos</b>              | <b>Frequência</b> | <b>Reações adversas</b>   |
|--|-------------------|---|
| Infecções e infestações                          | muito frequentes  | Nasofaringite*  |
|  | frequentes        | Infeção das vias respiratórias superiores, rinite   |
| Doenças do sistema nervoso                       | muito frequentes  | Cefaleias*, tonturas*   |
|  | pouco frequentes  | Encefalopatia hepática†   |
| Afeções do ouvido e do labirinto                 | frequentes        | Otalgia*, desconforto nos ouvidos*, acúfeno*, hiperemia timpânica*, afeção vestibular*  |
|  | pouco frequentes  | Congestão dos ouvidos*  |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | muito frequentes  | Congestão nasal*, dispneia  |
|  | frequentes        | Respiração anormal, dor orofaríngea, congestão sinusal*, rinorreia, eritema faríngeo*   |
| Doenças gastrointestinais                        | muito frequentes  | Dor abdominal *, 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, 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 expetoração*   |

\* As reações adversas e frequências observadas em doentes em estudos clínicos com ivacaftor em monoterapia (um componente de Orkambi).

† 1 doente num total de 738

‡ 2 doentes num total de 738

Os dados de segurança de doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante mais 24 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

##### *Alterações hepatobiliares*

Durante os estudos de Fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas, as incidências dos níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8, >5 e >3 x LSN foram 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 acontecimentos adversos hepáticos 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).

##### *Alterações respiratórias*

Durante os estudos de Fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas, a incidência de reações adversas respiratórias (p. ex., desconforto no peito, dispneia 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 destes acontecimentos foi mais frequente em doentes com um FEV<sub>1</sub> pré-tratamento mais baixo; de 29,6% e 37,7% em doentes com ppFEV<sub>1</sub> <70 e <40, respetivamente, em comparação com 21,0% e 21,4%, respetivamente, em doentes tratados com placebo.

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 dos acontecimentos tiveram uma intensidade ligeira ou moderada, não foram graves e não resultaram em descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

##### *Anomalias menstruais*

Durante os estudos de Fase 3, controlados com placebo, de 24 semanas, a incidência de acontecimentos de anomalias menstruais (amenorreia, dismenorreia, menorragia, menstruação irregular, metrorragia, oligomenorreia e polimenorreia) combinados 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.

#### População pediátrica

Recolheram-se dados de eficácia de 194 doentes pediátricos com FQ com 12 a 17 anos de idade que são homocigotos para a mutação *F508del* e que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3 controlados com placebo. O perfil de segurança nestes doentes pediátricos é consistente com o de doentes adultos.

### 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 Orkambi. O tratamento da sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

Os acontecimentos adversos 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

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 (em intervalos de 12 horas) 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 de 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).

As alterações do ppFEV<sub>1</sub> em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram também avaliadas neste ensaio. A diferença no tratamento entre lumacaftor isolado na dose de 400 mg q12h e o placebo, avaliado pela alteração absoluta média do ppFEV<sub>1</sub> 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.

### Eficácia clínica

#### *Ensaio em doentes com FQ 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 FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem (ppFEV<sub>1</sub>) no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> no rastreio entre 40-90 (valor inicial do ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> na Semana 24 em relação ao valor inicial. Outras variáveis de eficácia incluíram a alteração relativa do ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> (Tabela 3). A melhoria média do ppFEV<sub>1</sub> foi rápida no início (Dia 15) e manteve-se durante todo o período de tratamento de 24 semanas. No Dia 15, a diferença de tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo, no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV<sub>1</sub> em relação ao valor inicial, foi de 2,51 pontos percentuais nos ensaios 1 e 2 agrupados ( $P<0,0001$ ). Observaram-se melhorias do ppFEV<sub>1</sub> independentemente da idade, gravidade da doença, sexo e região geográfica. Os ensaios de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluíram 81 doentes com um ppFEV<sub>1</sub> <40 no início do estudo. A diferença de tratamentos neste subgrupo foi comparável à observada em doentes com o ppFEV<sub>1</sub> ≥40. Na semana 24, a diferença de tratamentos entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e o placebo no que respeita à alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV<sub>1</sub> em relação ao valor inicial, nos ensaios 1 e 2 agrupados, foi de 3,39 pontos percentuais ( $P=0,0382$ ) em doentes com um ppFEV<sub>1</sub> <40 e de 2,47 pontos percentuais ( $P<0,0001$ ) em doentes com um ppFEV<sub>1</sub> ≥40.

|  |                             | 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) |
| <b>Alteração absoluta do ppFEV<sub>1</sub> na Semana 24 (pontos percentuais)</b> | Diferença entre tratamentos | –                       | 2,41<br>( $P=0,0003$ ) <sup>†</sup>      | –                       | 2,65<br>( $P=0,0011$ ) <sup>†</sup>      | –                               | 2,55<br>( $P<0,0001$ )                   |
|  | Alteração intra-grupo       | -0,73<br>( $P=0,2168$ ) | 1,68<br>( $P=0,0051$ )                   | -0,02<br>( $P=0,9730$ ) | 2,63<br>( $P<0,0001$ )                   | -0,39<br>( $P<0,3494$ )         | 2,16<br>( $P<0,0001$ )                   |



| <b>Tabela 3: Resumo dos resultados primários e secundários principais no Ensaio 1 e no Ensaio 2*</b> |   |                  |  |                 |  |                                 |  |
|--|---|------------------|--|-----------------|--|---------------------------------|--|
|  |   | 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) |
| <b>Alteração relativa do ppFEV<sub>1</sub> na Semana 24 (%)</b>                                      | Diferença entre tratamentos                 | –                | 4,15 (P=0,0028) <sup>†</sup>             | –               | 4,69 (P=0,0009) <sup>†</sup>             | –                               | 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)                           |
| <b>Alteração absoluta do IMC na Semana 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                     | Diferença entre tratamentos                 | –                | 0,13 (P=0,1938)                          | –               | 0,36 (P<0,0001) <sup>†</sup>             | –                               | 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)                          |
| <b>Alteração absoluta da Pontuação do Domínio Respiratório pelo CFQ-R na Semana 24 (pontos)</b>      | 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)                           |
| <b>Proporção de doentes com uma alteração relativa ≥5% do ppFEV<sub>1</sub> na Semana 24</b>         | %   | 25%              | 32%                                      | 26%             | 41%                                      | 26%                             | 37%                                      |
|  | Razão de probabilidades                     | –                | 1,43 (P=0,1208)                          | –               | 1,90 (P=0,0032)                          | –                               | 1,66 (P=0,0013)                          |
| <b>Número de exacerbações pulmonares até à Semana 24</b>   | 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 primário e secundários em cada braço de tratamento ativo vs. placebo; em cada passo, P<0,0250 e todos os testes anteriores que também satisfizessem este nível de significância eram necessários para a significância estatística.  
<sup>†</sup>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*

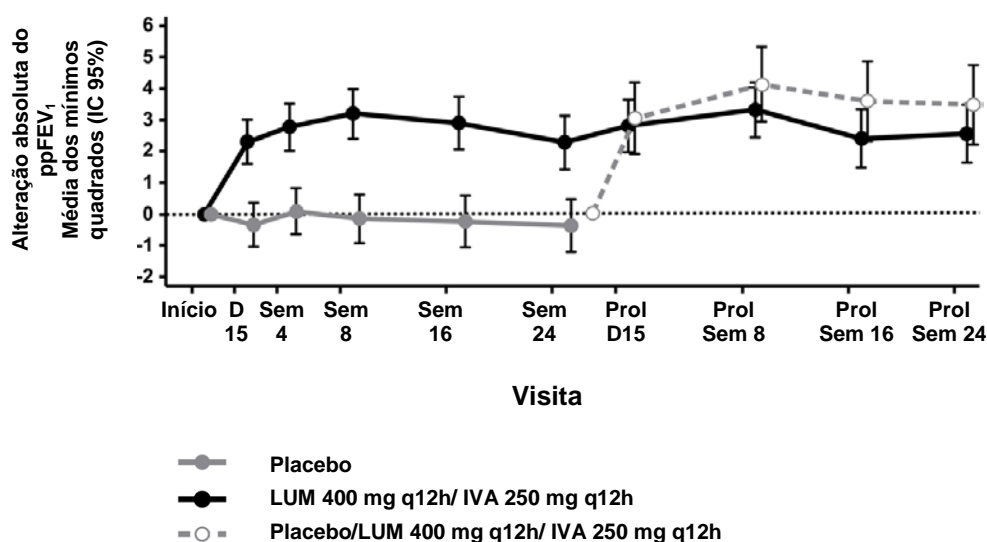
O Ensaio 3 é um estudo de continuação, multicêntrico, em grupos paralelos, de Fase 3, em doentes com FQ, que inclui doentes do Ensaio 1 e do Ensaio 2. Dos 1.108 doentes que foram submetidos a qualquer dos tratamentos no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, 1.029 (93%) foram incluídos e submetidos a tratamento ativo no Ensaio 3. Este ensaio de 96 semanas foi concebido para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com lumacaftor/ivacaftor e está em curso.

Realizou-se uma análise *ad hoc* da eficácia após todos os doentes, que foram tratados com lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h) no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, terem concluído a visita da semana 24 do Ensaio 3 (até 48 semanas de tratamento). As melhorias do ppFEV<sub>1</sub> observadas em doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor no Ensaio 1 ou no Ensaio 2

mantiveram-se no Ensaio 3 (Figura 1). Na Semana 24 do Ensaio 3, as melhorias do ppFEV<sub>1</sub> apresentaram uma alteração absoluta de 2,6 pontos percentuais e uma alteração relativa de 4,7% em comparação com os valores iniciais no Ensaio 1 ou no Ensaio 2. Os doentes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante 24 semanas no Ensaio 1 ou no Ensaio 2 continuaram a apresentar melhorias no IMC após as 24 semanas adicionais. A alteração absoluta média do IMC na semana 24 do Ensaio 3, em relação aos valores iniciais no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, foi de 0,56 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ).

Além disso, nos doentes tratados com placebo durante 24 semanas no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, a dimensão da melhoria do ppFEV<sub>1</sub> no Dia 15 de tratamento com lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h) no Ensaio 3 (Figura 1), alteração absoluta de 3,0 pontos percentuais e alteração relativa de 4,8% em relação aos valores iniciais no Ensaio 3, foi semelhante à melhoria observada nos grupos de tratamento ativo no Ensaio 1 ou no Ensaio 2. A alteração absoluta média do IMC na semana 24 do Ensaio 3, em relação aos valores iniciais no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, em doentes inicialmente tratados com placebo seguido depois de lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h) foi de 0,34 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ).

**Figura 1. Alteração absoluta do FEV<sub>1</sub> previsto em percentagem em cada visita em relação ao valor inicial no Ensaio 3**



Os dados a longo prazo também indicam que um início mais precoce de lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h) diminui a taxa de exacerbações pulmonares. Em doentes tratados durante um período de até 48 semanas com lumacaftor/ivacaftor, a taxa de acontecimentos de exacerbações pulmonares por ano (0,64; IC 95%: 0,55; 0,76) foi inferior à observada em doentes tratados durante 24 semanas com placebo no Ensaio 1 ou no Ensaio 2, seguido de lumacaftor/ivacaftor durante um período de até 24 semanas no Ensaio 3 (0,96; IC 95%: 0,79; 1,17).

#### *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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> no Dia 56. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor não produziu uma melhoria significativa do ppFEV<sub>1</sub> 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).

### 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)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respetivamente para o lumacaftor e de 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  e 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respetivamente para o ivacaftor. Após a administração oral de ivacaftor isolado 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)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 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. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras em voluntários saudáveis. 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 (VC) 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 (VC) foram estimados em 95,0 l (53,9%) e 201 l (26,6%), respetivamente.

### 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 glucuronidação.

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 semi-vida 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 semi-vida 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.

#### 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 máximas ( $AUC_{0-12hr}$  de aproximadamente 50% e  $C_{max}$  de aproximadamente 30%) em comparação com indivíduos saudáveis com demografia correspondente. Por conseguinte, a dose de Orkambi deve ser reduzida para dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite (dose diária total de 600 mg de lumacaftor/375 mg de ivacaftor) em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). 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%. Portanto, não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro.

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. Por conseguinte, lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com precaução numa dose máxima de um comprimido de manhã e um comprimido à noite (dose diária total de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor) ou menos, em doentes com compromisso hepático grave após avaliação dos riscos e benefícios do tratamento (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. Por conseguinte, não se recomendam ajustes posológicos de lumacaftor/ivacaftor em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Contudo, recomenda-se precaução quando se administra lumacaftor/ivacaftor a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior ou igual a 30 ml/min) ou com doença renal em fase terminal.

#### Pessoas idosas

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 de Orkambi com base no género.

## **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 IC<sub>15</sub> de 5,5 µM, o que é comparável à C<sub>max</sub> (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<sub>max</sub> 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. Não se observaram alterações significativas do intervalo QTc ou da tensão arterial num estudo clínico exaustivo do intervalo QT que avaliou 600 mg de lumacaftor uma vez por dia/250 mg de ivacaftor q12h ou 1000 mg de lumacaftor uma vez por dia/450 mg de ivacaftor q12h, demonstrando a ausência de transposição destas observações não-clínicas para a clínica.

### *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 10 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 14 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 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 vezes 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 nesta espécie).

#### *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. Doses superiores a 100 mg/kg/dia produziram diminuições de 92% e 98%, respetivamente, dos índices de sobrevivência e lactação, 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  
Croscarmelose 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  
Hidróxido de amónio

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blister* constituído por PCTFE (policlorotrifluoretileno)/PVC (cloreto de polivinilo) com uma tampa de folha de alumínio reforçada com papel. Apresentação de 112 comprimidos (4 embalagens com 28 comprimidos cada).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
2 Kingdom Street  
London  
W2 6BD  
Reino Unido  
Tel: +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/15/1059/001

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

Data da primeira autorização:

## **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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a 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**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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 deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança 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).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**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**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Instruções de utilização

Manhã  
Noite

Tomar 2 comprimidos inteiros em intervalos de 12 horas (de manhã e à noite) com alimentos que contenham gorduras (a menos que indicado de outra forma pelo seu médico).

Pode começar a tomar ORKAMBI em qualquer dia da semana.

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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**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 (Europe) Limited  
2 Kingdom Street  
London  
W2 6BD  
Reino Unido  
Tel: +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/15/1059/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Orkambi

**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 (Europe) Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Manhã

Noite

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO****EMBALAGEM INTERMÉDIA****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**

Instruções de utilização

Manhã

Noite

Tomar 2 comprimidos inteiros em intervalos de 12 horas (de manhã e à noite) com alimentos que contenham gorduras (a menos que indicado de outra forma pelo seu médico).

Pode começar a tomar ORKAMBI em qualquer dia da semana.

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**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

**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 (Europe) Limited  
2 Kingdom Street  
London  
W2 6BD  
Reino Unido  
Tel: +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/15/1059/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Orkambi



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### 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 secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, 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 secundários, incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários possíveis
5. Como conservar Orkambi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Orkambi e para que é utilizado**

Orkambi é um medicamento utilizado para o tratamento prolongado da fibrose quística (FQ) em doentes com 12 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*.

Orkambi contém duas substâncias ativas, lumacaftor e ivacaftor, que 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.

Enquanto estiver a tomar Orkambi, pode notar que respira mais facilmente, que não fica doente tantas vezes e/ou 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 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 análises sanguíneas do fígado anormais em algumas pessoas medicadas com Orkambi. Deve informar imediatamente 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 fará algumas análises de sangue para controlar o seu fígado enquanto estiver a tomar Orkambi, especialmente durante o primeiro ano.

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

Detetou-se uma anomalia do cristalino do olho (catarata), sem qualquer efeito na visão, em algumas crianças e adolescentes tratados com ivacaftor, um componente de Orkambi.

O seu médico poderá efetuar alguns exames oculares antes e durante o tratamento com Orkambi.

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

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

### **Crianças**

Não se sabe se Orkambi é seguro e eficaz em crianças com menos de 12 anos de idade. Portanto, Orkambi não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade.

### **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 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, everolimus, sirolimus, tacrolimus

- Produtos à base de plantas, por exemplo:  
Hiperião (*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 H<sub>2</sub> (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:  
contracetivos 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

### **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**

Os efeitos de Orkambi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

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.

### **3. Como tomar Orkambi**

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

#### **Dose**

A dose recomendada para doentes com 12 ou mais anos de idade é de dois comprimidos duas vezes por dia (com um intervalo de 12 horas, num total de quatro comprimidos: [800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor] por dia).

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 (um total de 600 mg de lumacaftor/375 mg de ivacaftor por dia).
- Problemas graves do fígado: a dose pode ser reduzida para um comprimido (200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) em intervalos de 12 horas.

#### **Modo de administração**

Orkambi é para ser tomado por via oral.

Engula os comprimidos inteiros. Não mastigue, divida ou dissolva os comprimidos.

Deve ser consumida uma refeição ou lanche contendo gorduras imediatamente antes ou depois de tomar Orkambi.

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 aqueles preparados 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 secundários, incluindo os que são 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 sinta bem.

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

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários comunicados com Orkambi e com ivacaftor isolado (uma das substâncias ativas de Orkambi) são indicados abaixo e podem ocorrer com a utilização de Orkambi.

Os efeitos secundários graves causados por Orkambi incluem aumento dos níveis das enzimas do fígado no sangue, lesão do fígado e confusão relacionada com uma função deficiente do fígado. Estes efeitos secundários são pouco frequentes. Informe imediatamente o seu médico se tem sintomas significativos como 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 e urina escura.

#### Efeitos secundários de Orkambi e de ivacaftor isolado (assinalados com um asterisco):

**Muito frequentes** podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas:

- dores de cabeça\*
- dor abdominal (dor de barriga)\*
- congestão nasal\*
- constipação\*
- falta de ar
- alterações do tipo de bactérias no muco\*
- tonturas\*
- náuseas
- diarreia

**Frequentes** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas:

- aperto no peito
- congestão dos seios nasais\*
- infeção das vias respiratórias superiores
- dores de garganta
- nariz tapado ou com corrimento
- gases
- erupção na pele
- vômitos
- vermelhidão da garganta\*
- períodos irregulares (menstruações) ou dores na altura da menstruação
- dor de ouvidos, desconforto nos ouvidos\*
- zumbido nos ouvidos\*
- vermelhidão dentro do ouvido\*
- 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
- congestão dos ouvidos\*
- inflamação da mama\*
- aumento do volume da mama\*
- alterações ou dor nos mamilos\*

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, 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 VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, acetato succinato de hipromelose, povidona K30, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio
- Revestimento do comprimido: 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, hidróxido de amónio

### Qual o aspeto de Orkambi e conteúdo da embalagem

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 está disponível nas seguintes apresentações:

Embalagem de 112 comprimidos (4 embalagens tendo cada 28 comprimidos).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
2 Kingdom Street  
London  
W2 6BD  
Reino Unido  
Tel: +44 (0) 1923 437672

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh

BT63 5UA  
Reino Unido  
Tel: +44 (0) 28 3836 3363

**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.