

ORKAMBI®

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

100/125 mg

200/125 mg

Granulados

100/125 mg

150/188 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ORKAMBI®

lumacaftor

ivacaftor

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos:

Comprimidos revestidos de ORKAMBI 100/125 mg: Embalagem com 4 cartuchos, totalizando 112 comprimidos.

Comprimidos revestidos de ORKAMBI 200/125 mg: Embalagem com 4 cartuchos, totalizando 112 comprimidos.

Os comprimidos de lumacaftor/ivacaftor são embalados em um blíster termoformado (policlorotrifluoroetileno [PCTFE]) com uma cobertura de folha de alumínio na parte posterior. Há quatro comprimidos em cada blíster. São incluídos sete blísteres em cada cartucho semanal (28 comprimidos).

Granulados:

Granulados de ORKAMBI 100/125 mg: Embalagem com 4 cartelas, contendo 14 envelopes em cada caixa de lumacaftor/ivacaftor, totalizando 56 envelopes.

Granulados de ORKAMBI 150/188 mg: Embalagem com 4 cartelas, contendo 14 envelopes em cada caixa de lumacaftor/ivacaftor, totalizando 56 envelopes.

Os granulados de lumacaftor/ivacaftor são embalados em um envelope de folha laminada [tereftalato de polietileno orientado biaxialmente/polietileno/folha/polietileno (BOPET/PE/Folha/PE)]. Há 14 envelopes em uma cartela, e 4 cartelas em um cartucho.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Comprimidos revestidos

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

ORKAMBI 100/125 mg: cada comprimido contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, acetato e succinato de hipromelose, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio, vermelho carmina E120, azul brilhante 133 laca de alumínio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto, propilenoglicol e goma laca.

ORKAMBI 200/125 mg: cada comprimido contém 200 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, acetato e succinato de hipromelose, estearato de magnésio, povidona, laurilsulfato de sódio, vermelho carmina E120, azul brilhante 133 laca de alumínio, azul de indigotina 132 laca de alumínio, macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, hidróxido de amônio, óxido de ferro preto, propilenoglicol e goma laca.

Granulados

ORKAMBI 100/125 mg: cada envelope contém 100 mg de lumacaftor e 125 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, acetato e succinato de hipromelose, povidona e laurilsulfato de sódio.

ORKAMBI 150/188 mg: cada envelope contém 150 mg de lumacaftor e 188 mg de ivacaftor.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmellose sódica, acetato e succinato de hipromelose, povidona e laurilsulfato de sódio.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) é indicado para o tratamento de fibrose cística (FC) em pacientes com 2 anos de idade ou mais e que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*).

A eficácia e a segurança de ORKAMBI não foram estabelecidas em pacientes com FC que não são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em pacientes com FC que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104) – Estudos pivotais para pacientes com 12 anos de idade ou mais

A eficácia de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com FC que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* foi avaliada em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo em 1.108 pacientes com FC clinicamente estáveis, dos quais 737 pacientes foram randomizados e tratados com lumacaftor/ivacaftor. Os pacientes nos dois estudos foram randomizados em uma razão de 1:1:1 para receberem 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (q12h), 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h, ou placebo. Os pacientes administraram o medicamento em estudo com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalatórios, alfadornase e solução salina hipertônica). Os pacientes desses estudos foram elegíveis para serem transferidos para um estudo de extensão cego.

O Estudo VX12-809-103 avaliou 549 pacientes com FC que tinham 12 anos de idade ou mais (idade média: 25,1 anos) com um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) previsto em porcentagem (ppVEF₁) na triagem entre 40-90 (valor inicial do ppVEF₁ médio de 60,7 [intervalo: 31,1 a 94,0]). O Estudo VX12-809-104 avaliou 559 pacientes com 12 anos de idade ou mais (idade média: 25,0 anos) com ppVEF₁ na triagem entre 40-90 (valor inicial do ppVEF₁ médio de 60,5 [intervalo: 31,3 a 99,8]). Os pacientes com histórico de colonização com organismos associados a um declínio mais rápido no estado pulmonar, tais como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou que apresentaram 3 ou mais testes da função hepática anormais na triagem (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o limite superior do normal [LSN] ou bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN) foram excluídos.

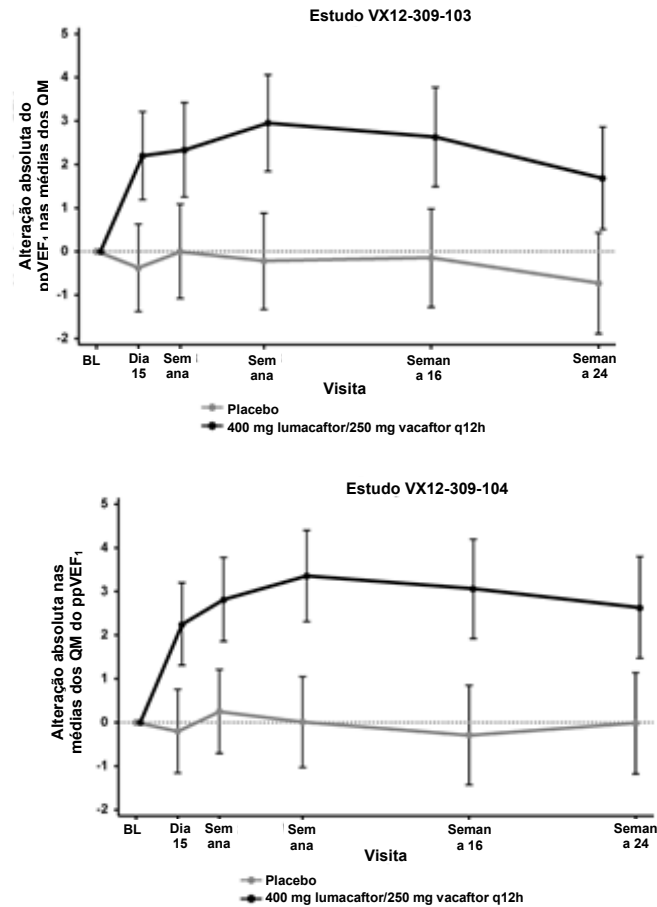
O endpoint primário de eficácia em ambos os estudos consistiu na alteração absoluta do ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor inicial, avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24. Outras variáveis de eficácia incluíram alteração relativa do ppVEF₁ na Semana 24 em

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

relação ao valor inicial, avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24; a alteração absoluta do índice de massa corporal (IMC) na Semana 24 em relação ao valor inicial; a alteração absoluta no Domínio Respiratório pelo Questionário de Fibrose Cística Revisado (CFQ-R) na Semana 24 em relação ao valor inicial; a proporção de pacientes que obtiveram uma alteração relativa $\geq 5\%$ do ppVEF₁ usando a média da Semana 16 e Semana 24 em relação ao valor inicial; e o número de exacerbações pulmonares (incluindo as que exigiram hospitalização ou terapia antibiótica intravenosa) até a Semana 24.

Nos dois estudos, o tratamento com lumacaftor/ivacaftor resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁ (Tabela 1). A diferença de tratamento entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h e placebo para a alteração absoluta média (IC de 95%) no ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor inicial (avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24) foi de 2,6 pontos percentuais (1,2, 4,0) no estudo VX12-809-103 ($P=0,0003$) e 3,0 pontos percentuais (1,6, 4,4) no estudo VX12-809-104 ($P<0,0001$). A melhora média no ppVEF₁ foi rápida no início (Dia 15) e mantida durante todo o período de tratamento de 24 semanas (Figura 1). Observaram-se melhoras no ppVEF₁, independentemente da idade, gravidade da doença, sexo e região geográfica. Os estudos de Fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluíram 81 pacientes com ppVEF₁ <40 na avaliação inicial (incluindo 29 pacientes que receberam 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h). A diferença de tratamento neste subgrupo foi comparável àquela observada em pacientes com ppVEF₁ ≥ 40 . Vide Tabela 1 para um resumo de endpoints primários e secundários nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104.

Figura 1: Alteração absoluta do VEF₁ previsto em porcentagem em cada visita em relação ao valor inicial no Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104



QM, quadrados mínimos; q12h, a cada 12 horas.

Tabela 1: Resumo dos endpoints primários e secundários principais no Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104*							
		Estudo VX12-809-103		Estudo VX12-809-104		Agrupados (Estudo VX12-809-103 e Estudo VX12-809-104)	
		Placebo (N=184)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=182)	Placebo (N=187)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=187)	Placebo (N=371)	400 mg de LUM/250 mg de IVA q12h (N=369)
Alteração absoluta do ppVEF ₁ na Semana 24 [†] (pontos percentuais)	Diferença de tratamento	–	2,6 (P=0,0003) [†]	–	3,0 (P<0,0001) [†]	–	2,8 (P<0,0001)
	Alteração intragrupo	-0,44 (P=0,4002)	2,2 (P<0,0001)	-0,15 (P=0,7744)	2,9 (P<0,0001)	-0,32 (P<0,3983)	2,5 (P<0,0001)

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

Alteração relativa do ppVEF₁ na Semana 24[†] (%)	Diferença de tratamento	–	4,3 (P=0,0006) [‡]	–	5,3 (P<0,0001) [‡]	–	4,8 (P<0,0001)
	Alteração intragrupo	-0,34 (P=0,7113)	4,0 (P<0,0001)	0 (P=0,9983)	5,3 (P<0,0001)	-0,17 (P=0,8030)	4,6 (P<0,0001)
Alteração absoluta do IMC na Semana 24 (kg/m²)	Diferença de tratamento	–	0,13 (P=0,1938)	–	0,36 (P<0,0001) [‡]	–	0,24 (P=0,0004)
	Alteração intragrupo	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 na pontuação do domínio respiratório do CFQ-R na Semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento	–	1,5 (P=0,3569)	–	2,9 (P=0,0736)	–	2,2 (P=0,0512)
	Alteração intragrupo	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 pacientes com uma alteração relativa ≥5% do ppVEF₁ usando a média da Semana 16 e da Semana 24	%	22%	37%	23%	41%	22%	39%
	Razão de probabilidade	–	2,06 (P=0,0023)	–	2,38 (P=0,0001)	–	2,22 (P<0,0001)
Número de exacerbações pulmonares até a Semana 24	Nº de eventos (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 dentro de cada braço de tratamento ativo para os endpoints primários e secundários versus placebo; em cada etapa, $P \leq 0,0250$ e todos os testes anteriores que também satisfizessem esse nível de significância eram necessários para a significância estatística. [†] Como avaliado conforme a média dos efeitos de tratamento na Semana 16 e na Semana 24. [‡] Indica uma significância estatística confirmada no procedimento hierárquico de testes.							

Em ambos os estudos, uma dose de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h também foi estudada e resultou em uma melhora estatisticamente significativa no ppVEF₁. A diferença de tratamento entre 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e placebo para a alteração absoluta média (IC de 95%) do ppVEF₁ na Semana 24 em relação ao valor inicial (avaliada como a média dos efeitos do tratamento na Semana 16 e na Semana 24) foi de 4,0 pontos percentuais (2,62;

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

5,44) no Estudo VX12-809-103 ($P<0,0001$) e 2,6 pontos percentuais (1,18; 4,06) no Estudo VX12-809-104 ($P=0,0004$).

Na Semana 24, a proporção de pacientes que permaneceram sem exacerbações pulmonares foi significativamente mais elevada nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo. Na análise agrupada, a razão entre taxas de exacerbações até a 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 eventos por ano, anualizada para 48 semanas, foi de 0,70 no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 1,14 no grupo de placebo. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor diminuiu significativamente o risco de exacerbações que exigiam hospitalização *versus* placebo em 61% (razão entre taxas=0,39, $P<0,0001$; taxa de eventos por 48 semanas de 0,17 com lumacaftor/ivacaftor e 0,45 com placebo) e reduziu as exacerbações que exigiam tratamento com antibióticos por via intravenosa em 56% (razão entre taxas = 0,44, $P<0,0001$; taxa de eventos por 48 semanas de 0,25 com lumacaftor/ivacaftor e 0,58 com placebo).

Estudo em pacientes com FC que são heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (Estudo VX09-809-102, Coorte 4)

O Estudo VX09-809-102 (Coorte 4) foi um estudo de Fase 2, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 125 pacientes com FC com 18 anos ou mais que tinham um ppVEF₁ de 40 a 90, inclusive, e apresentavam a mutação *F508del* em um alelo mais um segundo alelo com uma mutação prevista para resultar na falta de produção de CFTR ou de CFTR não responsivo ao ivacaftor *in vitro*.

Os pacientes receberam 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h ($n=62$) ou placebo q12h ($n=63$), além de suas terapias prescritas para a FC. A idade mediana dos pacientes incluídos era de 28 anos, e o ppVEF₁ médio inicial era de 61,47. Os pacientes com histórico de colonização com organismos, tais como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou que apresentaram 3 ou mais testes da função hepática anormais (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o LSN ou bilirrubina total ≥ 2 vezes o LSN) foram excluídos.

O *endpoint* primário foi a melhora na função pulmonar, conforme determinado pela alteração absoluta média do ppVEF₁ no Dia 56 em relação ao valor inicial. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor não resultou em melhora significativa no ppVEF₁ em relação ao placebo em pacientes com FC heterozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (diferença de tratamento de 0,60 [$P=0,5978$]). Não houve diferenças significativas entre os pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com o placebo para os seguintes *endpoints* secundários: alteração relativa do ppVEF₁, IMC e peso. No entanto, houve uma alteração nominal estatisticamente significativa na pontuação de sintoma respiratório da FC.

Estudo VX12-809-105: Estudo de extensão de segurança e eficácia em longo prazo

Um estudo de extensão de Fase 3, de grupos paralelos, multicêntrico foi realizado em pacientes com FC e com 12 anos de idade ou mais que incluiu pacientes dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. Dos 1.108 pacientes que receberam qualquer tratamento no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104, 1.029 (93%) receberam tratamento ativo no Estudo VX12-809-105 por até 96 semanas adicionais (ou seja, até um total de 120 semanas). A análise de eficácia primária desse estudo de extensão incluiu dados até

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

a Semana 72 do Estudo VX12-809-105, com uma análise de sensibilidade que incluiu dados até a Semana 96 do Estudo VX12-809-105. Esse estudo de extensão foi desenhado para avaliar a segurança e eficácia do tratamento em longo prazo de lumacaftor/ivacaftor.

A alteração absoluta no ppVEF₁ observada em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 manteve-se acima do valor inicial após 96 semanas adicionais durante o Estudo VX12-809-105. Pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante 24 semanas no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 continuaram apresentando melhora no IMC ao longo do Estudo VX12-809-105. A alteração absoluta na pontuação de domínio respiratório CFQ-R (pontos) para pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor durante 24 semanas no Estudo VX12-809-103 ou Estudo VX12-809-104 manteve-se acima do valor inicial após 96 semanas adicionais durante o Estudo VX12-809-105. Ao longo da Semana 96 de extensão, a taxa anualizada de exacerbação pulmonar permaneceu baixa nos pacientes que continuaram no tratamento ativo dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. Para os pacientes que passaram do placebo para o tratamento ativo, a taxa foi reduzida para um nível similar (ver a Tabela 1). Os resultados do Estudo VX12-809-105 são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Efeito de lumacaftor/ivacaftor em longo prazo no Estudo VX12-809-105*				
Endpoint	Transição de Placebo para 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h (N=176)**		400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h (N=369)†	
	Médias dos QM (IC de 95%)	Valor de P	Médias dos QM (IC de 95%)	Valor de P
Alteração absoluta de ppVEF₁ em relação ao valor inicial				
Semana de Extensão 72	1,5 (0,2; 2,9)	0,0254	0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Semana de Extensão 96	0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495	0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Alteração relativa de ppVEF₁ em relação ao valor inicial				
Semana de Extensão 72	2,6 (0,2; 5,0)	0,0332	1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Semana de Extensão 96	1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415	1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Alteração absoluta do IMC (kg/m²) em relação ao valor inicial				
Semana de Extensão 72	0,62 (0,45; 0,79)	<0,0001	0,69 (0,56; 0,81)	<0,0001
Semana de Extensão 96	0,76 (0,56; 0,97)	<0,0001	0,96 (0,81; 1,11)	<0,0001
Alteração absoluta na pontuação de domínio respiratório CFQ-R (pontos)				
Semana de Extensão 72	3,3 (0,7; 5,9)	0,0124	5,7 (3,8; 7,5)	<0,0001
Semana de Extensão 96	0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665	3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Número de exacerbações pulmonares (eventos)** † ‡				
Número de eventos por paciente-ano (IC de 95%)	0,69 (0,56; 0,85)		0,65 (0,56; 0,75)	

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

Número de eventos que exigem hospitalização por paciente-ano (IC de 95%)	0,30 (0,22; 0,40)	0,24 (0,19; 0,29)
Número de eventos que exigem antibióticos por via intravenosa por paciente-ano (IC de 95%)	0,37 (0,29; 0,49)	0,32 (0,26; 0,38)
* Um total de 82% (421 dos 516 pacientes elegíveis) completaram 72 semanas deste estudo; 42% completaram 96 semanas. A maioria dos pacientes descontinuou por razões diferentes de segurança. ** Para os pacientes recrutados dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 (grupo de placebo para lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 96 semanas. † Para os pacientes recrutados dos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 (grupo de lumacaftor/ivacaftor para lumacaftor/ivacaftor), a exposição total foi de até 120 semanas. ‡ A taxa de evento por paciente-ano foi anualizada para 48 semanas.		

Estudo VX13-809-011 (Parte B): Estudo pivotal de segurança e tolerabilidade em pacientes pediátricos com FC entre 6 e 11 anos homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*

O perfil farmacocinético, segurança e eficácia de lumacaftor/ivacaftor em pacientes entre 6 e 11 anos com FC, homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, são embasados por evidências de estudos adequados e bem controlados de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com 12 anos de idade ou mais (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), com dados adicionais de um estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, aberto em 58 pacientes entre 6 e 11 anos (Estudo VX13-809-011, Parte B).

O Estudo VX13-809-011 (Parte B) avaliou indivíduos entre 6 e 11 anos na triagem, com ppVEF₁ ≥40 e peso ≥15 kg na triagem. Os indivíduos apresentaram um ppVEF₁ médio no valor inicial de 91,4 (intervalo: 55 a 122,7) e um LCI_{2,5} médio inicial de 9,99.

Os pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas com alimentos contendo gorduras durante 24 semanas, além das terapias prescritas para a FC (por exemplo, broncodilatadores, antibióticos inalatórios, alfadornase e solução salina hipertônica). Para avaliar os efeitos na ausência do medicamento, os pacientes tiveram uma visita de acompanhamento de segurança após um período de *washout* de 2 semanas.

Os endpoints secundários avaliados foram a alteração absoluta média de cloreto no suor no Dia 15 e na Semana 4 em relação ao valor inicial, alteração absoluta em relação ao valor inicial no peso, índice de massa corporal (IMC), altura e seus escore-z, Questionário de Fibrose Cística Revisado (CFQ-R) em 24 semanas de tratamento e alteração absoluta de cloreto no suor da Semana 24 à Semana 26. O índice de depuração pulmonar (LCI_{2,5}) foi avaliado como um endpoint exploratório. A espirometria (ppVEF₁) foi avaliada como um endpoint de segurança planejado. Esses resultados são apresentados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Efeito de lumacaftor/ivacaftor nos endpoints no Estudo VX13-809-011 (Parte B)	
Alterações absolutas na média dos QM em relação ao valor inicial	
Endpoint	Semana 24 (N=58)
Endpoints secundários	
IMC (kg/m ²)	0,64 kg/m ² (P<0,0001)
IMC por escore-z de idade (unidade)	0,15 (P<0,0001)
Peso (kg)	2,6 kg (P<0,0001)
Peso por escore-z de idade (unidade)	0,13 (P<0,0001)
Altura (cm)	2,9 cm (P<0,0001)
Altura por escore-z de idade	0,03 (P=0,2249)
Pontuação de domínio respiratório CFQ-R (Pontos)	5,4 (P=0,0085)
Outros endpoints	
ppVEF ₁ (Pontos percentuais) na Semana 24*	2,5 (P=0,0671)
ppVEF ₁ (Pontos percentuais) da Semana 24 à Semana 26†	-3,2 (P=0,0003)
Endpoint exploratório	
Índice de depuração pulmonar (LCl _{2,5})	-0,88 (P=0,0018)
* Avaliado como um endpoint de segurança planejado e também como um endpoint Farmacodinâmico na Semana 24 e na Semana 26.	
† Após um período de washout de 2 semanas.	

Estudo VX14-809-109: Estudo pivotal em pacientes de 6 a 11 anos com FC que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*

O Estudo VX14-809-109 foi um estudo clínico de Fase 3 de 24 semanas, controlado por placebo em 204 pacientes com FC de 6 a 11 anos de idade (idade média de 8,8 anos). O Estudo VX14-809-109 avaliou indivíduos com índice de depuração pulmonar (LCl_{2,5}) ≥ 7,5 na visita inicial de triagem (LCl_{2,5} médio de 10,28 no valor inicial [intervalo: 6,55 a 16,38]) e ppVEF₁ ≥ 70 na triagem (ppVEF₁ médio de 89,8 no valor inicial [intervalo: 48,6 a 119,6]). Os pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas (N=103) ou placebo (N=101), além de suas terapias prescritas para a FC. Os pacientes, que apresentaram 2 ou mais testes anormais de função hepática (ALT, AST, fosfatase alcalina, GGT ≥ 3 vezes o LSN), ou ALT ou AST > 5 vezes o LSN, ou bilirrubina total > 2 vezes o LSN, foram excluídos.

O endpoint primário de eficácia foi a alteração absoluta no LCl_{2,5} em relação ao valor inicial até a Semana 24. Os endpoints secundários principais incluíram a alteração absoluta média de cloreto no suor no Dia 15 e na Semana 4 e na Semana 24 em relação ao valor inicial, alteração absoluta do IMC na Semana 24 em relação ao valor inicial, alteração absoluta no domínio respiratório CFQ-R durante a Semana 24 em relação ao valor inicial. Esses resultados são apresentados na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4: Resumo de endpoints primários e secundários principais no Estudo VX14-809-109			
		Placebo (N=101)	200 mg de LUM/ 250 mg de IVA q12h (N=103)
Endpoint primário			
Alteração absoluta no índice de depuração pulmonar (LCl_{2,5}) desde o valor inicial até a Semana 24	Diferença de tratamento	–	-1,09 (P<0,0001)
	Alteração intragrupo	0,08 (P=0,5390)	-1,01 (P<0,0001)
Endpoints secundários principais*			
Alteração absoluta no IMC na Semana 24 (kg/m²)	Diferença de tratamento	–	0,11 (P=0,2522)
	Alteração intragrupo	0,27 (P=0,0002)	0,38 (P<0,0001)
Alteração absoluta na Pontuação do Domínio Respiratório CFQ-R durante a Semana 24 (pontos)	Diferença de tratamento	–	2,5 (P=0,0628)
	Alteração intragrupo	3,0 (P=0,0035)	5,5 (P<0,0001)
* O estudo incluiu endpoints secundários principais e outros endpoints secundários			

O VEF₁ previsto em porcentagem também foi avaliado como outro endpoint secundário clinicamente significativo. Nos pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor, a diferença de tratamento para a alteração absoluta em ppVEF₁ do valor inicial até a Semana 24 foi de 2,4 (P=0,0182).

Estudo VX15-809-115: Estudo pivotal da segurança e tolerabilidade em pacientes pediátricos de 2 a 5 anos com FC homozigotos para a mutação *F508del* no gene CFTR

O estudo VX15-809-115 avaliou 60 pacientes com 2 a 5 anos na triagem (idade média na avaliação inicial de 3,7 anos). De acordo com seu peso na triagem, os pacientes receberam granulados misturados com alimentos a cada 12 horas, em uma dose de granulados de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para os pacientes que pesavam menos de 14 kg ou 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor para pacientes que pesavam 14 kg ou mais, por 24 semanas, além das terapias prescritas para FC. De modo a avaliar os efeitos sem o medicamento, os pacientes realizaram uma visita de acompanhamento de segurança após um período de washout de 2 semanas.

Os endpoints secundários incluíram alteração absoluta em relação ao valor inicial de cloreto no suor na Semana 24 e alteração absoluta de cloreto no suor a partir da Semana 24, na Semana 26 (ver Efeitos farmacodinâmicos no item 3. Características farmacológicas) assim como os endpoints listados na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo dos endpoints secundários no estudo VX15-809-115	
Endpoints secundários*	LUM/IVA
Alteração absoluta em relação ao valor inicial no índice de massa corporal (IMC)	n=57 0,27 IC de 95%: 0,07, 0,47; P=0,0091
Alteração absoluta em relação ao valor inicial na pontuação Z do IMC para a idade	n=57 0,29 IC de 95%: 0,14, 0,45; P=0,0003
Alteração absoluta em relação ao valor inicial no peso (kg)	n=57 1,4 IC de 95%: 1,2, 1,7; P <0,0001
Alteração absoluta em relação ao valor inicial na pontuação Z do peso para a idade	n=57 0,26 IC de 95%: 0,15, 0,38; P<0,0001
Alteração absoluta em relação ao valor inicial na estatura (cm)	n=57 3,6 IC de 95%: 3,3, 3,9; P<0,0001
Alteração absoluta em relação ao valor inicial na pontuação Z da estatura para a idade	n=57 0,09 IC de 95%: 0,02, 0,15; P=0,0104
Alteração absoluta em relação ao valor inicial nos níveis de elastase-1 fecal (fecal elastase-1, FE-1) (µg/g)**	n=35 52,6 IC de 95%: 22,5, 82,7; P= 0,0012

Tabela 5: Resumo dos endpoints secundários no estudo VX15-809-115	
Alteração absoluta em relação ao valor inicial nos níveis séricos de tripsinogênio imunorreativo (IRT) (ng/mL)	n=55 -130,2 IC de 95%: -192,3, -68,1; $P < 0,0001$
Índice de depuração pulmonar (LCI) 2,5	n=17 -0,58 IC de 95%: -1,17, 0,02; $P=0,0559$
*Para todos os endpoints listados, a alteração absoluta em relação ao valor inicial é a alteração absoluta média em relação ao valor inicial na Semana 24, exceto IRT o qual foi até a semana 24 ** Três dos 48 pacientes que apresentaram valores de elastase-1 fecal $<100 \mu\text{g/g}$ na avaliação basal alcançaram um nível de $\geq 200 \mu\text{g/g}$ na Semana 24.	

Estudo de extensão de segurança e farmacodinâmica de longo prazo

O Estudo VX16-809-116 foi um estudo de fase 3, aberto, multicêntrico, de extensão em pacientes com FC que incluiu pacientes com 2 anos de idade ou mais do Estudo VX15-809-115. Este estudo foi desenhado para avaliar a segurança e a farmacodinâmica do tratamento de longo prazo de lumacaftor/ivacaftor. Dos 60 pacientes que receberam qualquer tratamento no Estudo VX15-809-115, 57 receberam doses e receberam tratamento ativo (100 mg de lumacaftor/125mg de ivacaftor q12h, 150 mg de lumacaftor/188mg de ivacaftor q12h ou 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h, dependendo da idade e do peso do paciente) no Estudo VX16-809-116 por até 96 semanas adicionais (ou seja, até um total de 120 semanas).

Os pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor no Estudo VX15-809-115 mostraram que a alteração de cloreto no suor foi mantida em relação ao início do Estudo VX15-809-115 após 96 semanas adicionais através do Estudo VX16-809-116. Além disso, melhorias nos parâmetros de crescimento (IMC, peso, estatura e escores z associados) foram mantidas através do Estudo VX16-809-116.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- **Mecanismo de ação**

A proteína CFTR é um canal de cloreto 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 tráfego 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 gating do canal). Lumacaftor é um corretor da CFTR que atua diretamente sobre a F508del-CFTR para melhorar o seu processamento e tráfego celulares, aumentando, assim, a quantidade de CFTR funcional na superfície celular. Ivacaftor é um potencializador da CFTR que facilita o aumento do transporte de cloreto, potencializando a probabilidade de abertura do canal (ou gating) 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.

- **Efeitos farmacodinâmicos**

- **Efeitos no teor de cloreto no suor:**

As alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor isolado ou em associação com ivacaftor foram avaliadas em dois estudos clínicos de Fase 2, em pacientes com FC com 18 anos de idade ou mais que eram homozigotos para a mutação *F508del*. No estudo clínico inicial de Fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, 89 pacientes receberam lumacaftor ou placebo uma vez ao dia durante 28 dias. A diferença de tratamento entre o lumacaftor e o placebo na alteração média de cloreto no suor do valor inicial até o Dia 28 foi estatisticamente significativa para os 2 grupos de maior dose de lumacaftor: -6 mmol/L (IC de 95%: -12; -0,01) para 100 mg de lumacaftor uma vez ao dia e -8 mmol/L (IC de 95%: -14, -2) para 200 mg de lumacaftor uma vez ao dia.

No segundo estudo clínico de Fase 2, duplo-cego, controlado por placebo, 76 pacientes (homozigotos para *F508del*) receberam lumacaftor isolado por 28 dias e depois por 28 dias em associação com ivacaftor, e 27 pacientes (homozigotos ou heterozigotos para *F508del*) receberam placebo. A diferença de tratamento entre lumacaftor/ivacaftor e placebo, avaliada como a alteração média de cloreto no suor do valor inicial até o Dia 56, foi estatisticamente significativa para os três grupos de maior dose de lumacaftor: -10 mmol/L (IC de 95%: -15, -4) para 400 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h, -10 mmol/L (IC de 95%: -15, -4) para 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e -11 mmol/L (IC de 95%: -18, -4) para 400 mg de lumacaftor q12h/250 mg de ivacaftor q12h.

As alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor/ivacaftor também foram avaliadas em um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, aberto (Estudo VX13-809-011, Parte B) em 58 pacientes com FC de 6 a 11 anos (homozigotos para *F508del*) que receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor q12h por 24 semanas. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor demonstrou uma redução de cloreto no suor a partir do Dia 15, que foi sustentada ao longo da Semana 24. A alteração absoluta da média dos QM intragrupo em relação ao valor inicial de

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

cloreto no suor foi de -20,4 mmol/L (IC de 95%: -23,9, -16,9; $P<0,0001$) no Dia 15 e -24,8 mmol/L (IC de 95%: -29,1; -20,5; $P<0,0001$) na Semana 24. Além disso, o cloreto no suor também foi avaliado após um período de washout de 2 semanas para avaliar a resposta na ausência do medicamento. A alteração absoluta da média dos QM intragrupo de cloreto no suor da Semana 24 à Semana 26 após o período de washout de 2 semanas foi de 21,3 mmol/L (IC de 95%: 18,6; 24,0; $P<0,0001$). Essa alteração representa um retorno ao valor inicial após o washout do tratamento.

Foram avaliadas as alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor/ivacaftor como parte de um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em 204 pacientes (103 receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas e 101 receberam placebo) com FC de 6 a 11 anos de idade que eram homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor demonstrou uma diminuição de cloreto no suor em comparação com o placebo, que foi sustentada ao longo de 24 semanas de tratamento. A diferença de tratamento (média de QM) de 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). A diferença de tratamento (média de QM) de cloreto no suor para a alteração absoluta na Semana 24 foi de -24,9 mmol/L em comparação com o placebo.

As alterações de cloreto no suor em resposta ao lumacaftor/ivacaftor foram avaliadas em um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, aberto (Estudo VX15-809-115) em 60 pacientes com FC, com 2 a 5 anos de idade (homozigotos para a *F508del*) que receberam 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada doze horas ou 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor a cada 12 horas por 24 semanas. O tratamento com lumacaftor/ivacaftor demonstrou uma redução de cloreto no suor na Semana 4 até a Semana 24. A alteração absoluta média em relação ao valor inicial de cloreto no suor foi de -31,7 mmol/L (IC de 95%: -35,7, -27,6; $P<0,0001$) na Semana 24. Além disso, o cloreto no suor também foi avaliado após um período de washout de 2 semanas para avaliar a resposta sem uso do medicamento. A alteração absoluta média de cloreto no suor a partir da Semana 24, na Semana 26, após o período de washout de 2 semanas foi um aumento de 33,0 mmol/L (IC de 95%: 28,9, 37,1; $P<0,0001$). Essa alteração representa um retorno ao valor inicial após o período de washout do tratamento.

- **Efeitos cardiovasculares:**

- **Diminuição da frequência cardíaca**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por 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. Após a Semana 4, a alteração média da frequência cardíaca variou de 1 a 2 bpm abaixo dos valores basais entre os pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A porcentagem de pacientes com valores da frequência cardíaca <50 bpm em tratamento foi de 11% para os pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor em comparação com 4,9% para os pacientes que receberam placebo.

– **Efeito sobre o intervalo QT**

O efeito de doses múltiplas de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h e 1000 mg de lumacaftor uma vez ao dia/450 mg de ivacaftor q12h no intervalo QTc foi avaliado em um estudo do intervalo QT, randomizado, controlado por medicamento ativo (400 mg de moxifloxacino) e por placebo, paralelo em 168 indivíduos saudáveis. Não foram observadas alterações significativas do intervalo QTc nos grupos de doses de 600 mg de lumacaftor uma vez ao dia/250 mg de ivacaftor q12h ou 1000 mg de lumacaftor uma vez ao dia/450 mg de ivacaftor q12h.

Propriedades farmacocinéticas

A exposição (AUC) de lumacaftor é aproximadamente 2 vezes mais elevada em voluntários adultos saudáveis quando comparada com a exposição em pacientes com FC. A exposição ao ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e pacientes com FC. Após a administração duas vezes ao 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 acúmulo 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 de CYP3A de lumacaftor (ver o item 6. Interações medicamentosas).

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

- **Absorção**

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

Após a administração de doses orais múltiplas de ivacaftor em associação com lumacaftor, a exposição ao ivacaftor geralmente aumentou com doses de 150 mg a cada 12 horas a 250 mg a cada 12 horas. A exposição ao ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, aumentou aproximadamente três vezes quando administrado com alimentos contendo

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

gorduras. Portanto, lumacaftor/ivacaftor deve ser administrado com alimentos contendo gorduras. O $t_{\text{máx}}$ mediano (intervalo) de ivacaftor é de aproximadamente 4,0 horas (2,0; 6,0) no estado alimentado.

- **Distribuição**

A ligação de lumacaftor às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99%, principalmente à albumina. Após a administração oral de 400 mg a cada 12 horas a pacientes com FC no estado alimentado, os volumes de distribuição aparentes típicos nos compartimentos central e periférico (coeficiente de variação como uma porcentagem [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 alfa-1-glicoproteína ácida e à albumina. Após a administração oral de 250 mg de ivacaftor a cada 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.

- **Metabolismo**

Lumacaftor não é extensamente metabolizado em seres humanos, sendo a maior parte excretada na forma inalterada nas fezes. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o lumacaftor é metabolizado principalmente por oxidação e glucorinidação.

Ivacaftor é metabolizado extensamente em humanos. Dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado principalmente por CYP3A. M1 e M6 são os dois metabólitos principais do ivacaftor em humanos. 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.

- **Excreção**

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

Após a 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 meia-vida do ivacaftor,

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

quando administrado com o lumacaftor, é de aproximadamente 9 horas. A CL/F (CV) típica de ivacaftor, quando administrado em associação com lumacaftor, foi estimada em 25,1 L/h (40,5%) nos pacientes com FC.

- **Insuficiência hepática**

Após doses múltiplas de lumacaftor/ivacaftor durante 10 dias, indivíduos com insuficiência moderada da função hepática (Classe B de Child-Pugh, pontuação de 7 a 9) tiveram exposições mais elevadas (AUC_{0-12h} em aproximadamente 50% e $C_{máx}$ em aproximadamente 30%) em comparação com indivíduos saudáveis com dados demográficos correspondentes. O impacto da insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh, pontuação de 5 a 6) na farmacocinética de lumacaftor administrado em combinação com ivacaftor não foi estudado, mas se espera que o aumento na exposição seja menor do que 50%.

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática grave (classe C de Child-Pugh, pontuação de 10 a 15), mas a exposição é prevista como maior em relação a pacientes com insuficiência hepática moderada (ver os itens 8. Posologia e Modo de usar, 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

- **Insuficiência renal**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com lumacaftor/ivacaftor em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo farmacocinético em seres humanos com lumacaftor isolado, observou-se uma eliminação mínima de lumacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 8,6% da radioatividade total foram recuperados na urina, com 0,18% na forma inalterada do composto de origem). Em um estudo de farmacocinética em seres humanos com ivacaftor isolado, houve eliminação mínima de ivacaftor e seus metabólitos na urina (apenas 6,6% da radioatividade total foi recuperada na urina).

- **Gênero**

O efeito do gênero foi avaliado utilizando-se uma análise farmacocinética populacional dos dados obtidos nos estudos clínicos de lumacaftor administrado em associação com ivacaftor. Os resultados não indicam diferença clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos para o lumacaftor e o ivacaftor entre homens e mulheres. Não são necessários ajustes da dose de lumacaftor/ivacaftor com base no gênero.

- **População pediátrica (Estudo VX15-809-115 para 2 a 5 anos de idade; Estudo VX13-809-011 para 6 a 11 anos de idade; Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 para 12 a <18 anos de idade)**

As exposições são semelhantes entre adultos e a população pediátrica com base nas análises de farmacocinética (PK) populacional conforme apresentado na Tabela 6 abaixo:

Tabela 6: Exposição média (DP) de lumacaftor e ivacaftor por faixa etária			
Faixa etária	Dose	Média de lumacaftor (DP) AUC _{ss} (µg·h/mL)	Média de ivacaftor (DP) AUC _{ss} (µg·h/mL)
Pacientes com 2 a 5 anos de idade e pesando menos de 14 kg	100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor em envelope a cada 12 horas	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacientes com 2 a 5 anos de idade e pesando 14 kg ou mais	150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor em envelope a cada 12 horas	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Pacientes com 6 a 11 anos de idade	200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacientes com 12 a <18 anos de idade	400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas	241 (61,4)	3,90 (1,56)

Toxicologia Não-clínica (Carcinogenicidade, Mutagenicidade, Toxicidade Reprodutiva)

- **Lumacaftor**

Com exceção da mortalidade que ocorre em doses que excedem a dose máxima tolerada (DMT) em camundongos e cães, os efeitos em estudos não clínicos foram considerados não adversos e foram observados em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição máxima humana de lumacaftor com a terapia de lumacaftor/ivacaftor, indicando pouca relevância para o uso clínico.

- **Gravidez e fertilidade**

O lumacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em ratos machos e fêmeas a 1000 mg/kg/dia, a maior dose avaliada.

O lumacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante o estágio de organogênese do desenvolvimento fetal em doses aproximadamente 8 e 5 vezes a exposição lumacaftor em humanos na dose terapêutica para lumacaftor/ivacaftor, respectivamente.

- **Carcinogenicidade**

Um estudo de dois anos em ratos Sprague-Dawley e em um estudo de 26 semanas em camundongos Tg.rasH2 transgênicos foram realizados para avaliar o potencial carcinogênico de lumacaftor. Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratos em doses orais de até 1000 mg/kg/dia de lumacaftor (aproximadamente 5 e 13 vezes a dose máxima recomendada em humanos [DMRH], com base na AUC de lumacaftor em machos e fêmeas, respectivamente). Não foram observadas evidências de

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

tumorigenicidade em camundongos Tg.rasH2 em doses orais de até 1500 e 2000 mg/kg/dia de lumacaftor em camundongos fêmeas e machos, respectivamente. As exposições plasmáticas ao lumacaftor em camundongos na dose não carcinogênica (1500 e 2000 mg/kg/dia, a dose mais elevada testada em fêmeas e machos, respectivamente) foram aproximadamente 5 a 4 vezes maiores, respectivamente, do que os níveis plasmáticos de lumacaftor mensurados em humanos após a terapia com lumacaftor/ivacaftor.

○ Genotoxicidade

Lumacaftor foi negativo quanto à genotoxicidade em uma bateria padronizada de testes *in vitro* e *in vivo*.

● Ivacaftor

Efeitos em estudos não clínicos foram observados somente em exposições consideradas suficientemente superiores (>25, >45, e >35 vezes para camundongos, ratos, e cães, respectivamente) à exposição máxima em seres humanos, indicando pouca relevância para uso clínico.

○ Segurança farmacológica

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 em comparação com a C_{máx} (1,5 µM) para o ivacaftor na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor. Contudo, não se observou qualquer prolongamento do intervalo QT induzido pelo ivacaftor em um estudo por telemetria em cães em doses únicas de até 60 mg/kg ou em medições do ECG de estudos de dose repetida com uma duração até 1 ano no nível de dose de 60 mg/kg/dia em cães (C_{máx} após 365 dias = 36,2 a 47,6 µM). Ivacaftor produziu um aumento relacionado à dose, mas transitório, dos parâmetros da pressão arterial em cães em doses orais únicas de até 60 mg/kg. Esses achados não parecem se traduzir em um efeito clínico em pacientes que recebem ivacaftor isolado.

○ Gravidez e fertilidade

Ivacaftor não causou toxicidade no sistema reprodutor em ratos a 100 mg/kg/dia. Nas fêmeas, doses acima desta foram associadas à redução no índice geral de fertilidade, número de gestações, número de corpos lúteos e locais de implantação, bem como alterações no ciclo estral. Nos machos, foram observadas pequenas diminuições dos pesos das vesículas seminais.

Ivacaftor não foi teratogênico quando administrado por via oral a ratas e coelhas prenhes durante o estágio de organogênese do desenvolvimento fetal em doses de aproximadamente 7 vezes (exposição ao ivacaftor e metabólitos) e 46 vezes a exposição ao ivacaftor em seres humanos na dose terapêutica de lumacaftor/ivacaftor, respectivamente. Em doses maternas tóxicas em ratos, ivacaftor produziu reduções no peso corporal fetal, um aumento da incidência de variações nas costelas cervicais, costelas hipoplásicas e costelas onduladas, além de irregularidades esternais, incluindo fusões. A significância desses achados para humanos é desconhecida.

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

○ Desenvolvimento peri e pós-natal

Ivacaftor não causou defeitos no desenvolvimento em descendentes de ratas prenhes, às quais se administrou doses de 100 mg/kg/dia por via oral, desde a gestação até ao parto e desmame. Doses superiores a esta resultaram em índices de sobrevivência e lactação que foram 92% e 98% dos valores de controle, respectivamente, assim como diminuições dos pesos corporais das crias. Foi observada a transferência placentária de ivacaftor em ratas e coelhas prenhes.

○ Animais juvenis

Foram observados achados de catarata em ratos juvenis dosados a partir do Dia 7 pós-natal ao Dia 35 com níveis de dose de ivacaftor de 10 mg/kg/dia ou mais (0,32 vez a dose humana máxima recomendada com base na exposição sistêmica de ivacaftor e seus metabólitos quando coadministrado com lumacaftor como lumacaftor/ivacaftor). Esse achado não foi observado em fetos derivados de ratas mães tratadas com ivacaftor nos Dias 7 a 17 de gestação, em filhotes de ratos expostos ao ivacaftor até determinada extensão, através da ingestão de leite até o Dia 20 pós-natal, em ratos de 7 semanas de vida ou em cães de 3,5 a 5 meses tratados com ivacaftor. A relevância potencial desses achados em seres humanos é desconhecida.

○ Carcinogenicidade

Estudos de dois anos em camundongos e ratos para avaliar o potencial carcinogênico de ivacaftor demonstraram que o ivacaftor não era carcinogênico em nenhuma das espécies. As exposições somadas ao ivacaftor e metabólitos em camundongos na dose não carcinogênica (200 mg/kg/dia, a maior dose testada) foram aproximadamente 1,7 a 3,4 vezes maiores do que os níveis somados para o ivacaftor e metabólitos mensurados em seres humanos após o tratamento com lumacaftor/ivacaftor. As exposições somadas ao ivacaftor e seus metabólitos em ratos na dose não carcinogênica (50 mg/kg/dia, a maior dose testada) foram aproximadamente 8,9 a 13 vezes maiores do que os níveis somados para o ivacaftor e seus metabólitos quando mensurados em humanos após a terapia com lumacaftor/ivacaftor.

○ Genotoxicidade

Ivacaftor foi negativo quanto à genotoxicidade em uma bateria padrão de testes in vitro e in vivo.

• Lumacaftor e ivacaftor

Estudos de toxicidade de dose repetida em combinação em ratos e cães envolvendo a coadministração de lumacaftor e de ivacaftor para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não produziram nenhuma toxicidade ou interações inesperadas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

ORKAMBI é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com doença hepática avançada

Anormalidades na função hepática, incluindo doença hepática avançada, podem estar presentes em pacientes com FC. Agravamento da função hepática, incluindo encefalopatia hepática, em pacientes com doença hepática avançada foi relatado. Descompensação da função hepática, incluindo insuficiência hepática levando à morte, foi relatada em pacientes com FC com cirrose preexistente com hipertensão portal que receberam ORKAMBI. Lumacaftor/ivacaftor deve ser usado com cautela em pacientes com doença hepática avançada e somente se os benefícios esperados superarem os riscos. Se lumacaftor/ivacaftor for usado nesses pacientes, eles devem ser monitorados cuidadosamente após o início do tratamento e a dose deve ser reduzida (ver os itens 8. Posologia e Modo de Usar, 9. Reações adversas e "Propriedades farmacocinéticas" em 3. Características farmacológicas).

Eventos hepatobiliares

Transaminases elevadas foram relatadas em pacientes com FC, incluindo alguns que receberam lumacaftor/ivacaftor. Em alguns casos, essas elevações podem estar associadas a elevações concomitantes na bilirrubina sérica total.

Como uma associação com dano hepático não pode ser descartada, as avaliações dos testes de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) são recomendadas antes de iniciar lumacaftor/ivacaftor, a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento e, então, anualmente. Monitoramento mais frequente deve ser considerado em pacientes com um histórico de elevações de ALT, AST ou bilirrubina.

No caso de elevação significativa da ALT ou AST, com ou sem elevação da bilirrubina (ALT ou AST >5 x o limite superior da normalidade [LSN], ou ALT ou AST >3 x LSN com bilirrubina >2 x LSN), a administração da dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser descontinuada e os exames laboratoriais acompanhados atentamente até a resolução das anormalidades. Após a resolução das elevações da transaminase, considerar os riscos e benefícios da retomada da administração de dose (ver os itens 8. Posologia e Modo de Usar, 9. Reações adversas e "Propriedades farmacocinéticas" em 3. Características farmacológicas).

Eventos respiratórios

Eventos respiratórios (por exemplo, desconforto no peito, dispneia e respiração anormal) foram mais comumente observados em pacientes durante o início do tratamento com lumacaftor/ivacaftor em comparação com aqueles pacientes que receberam placebo.

Esses eventos levaram à descontinuação do medicamento e podem ser graves, particularmente em pacientes com VEF₁ previsto em porcentagem (ppVEF₁) <40 . A experiência clínica em pacientes com ppVEF₁ <40 é limitada, e é recomendado o monitoramento adicional nesses pacientes durante o início do tratamento (ver o item 9. Reações adversas).

Efeito sobre a pressão arterial

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

Aumento da pressão arterial foi observado em alguns pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor. A pressão arterial deve ser monitorada periodicamente em todos os pacientes durante o tratamento (ver o item 9. Reações adversas).

Interações com substratos de CYP3A, incluindo contraceptivos hormonais

Lumacaftor é um indutor potente de CYP3A. A administração de lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos de CYP3A, diminuindo, assim, o seu efeito terapêutico. Não se recomenda a coadministração com substratos sensíveis de CYP3A ou com substratos de CYP3A com uma margem terapêutica estreita (ver o item 6. Interações medicamentosas).

Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir consideravelmente os níveis plasmáticos de contraceptivos hormonais, diminuindo a sua eficácia. Os contraceptivos hormonais, incluindo formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não devem ser considerados como métodos contraceptivos eficazes quando coadministrados com lumacaftor/ivacaftor (ver o item 6. Interações medicamentosas).

Interações com indutores potentes de CYP3A

O ivacaftor é um substrato das isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. O uso de lumacaftor/ivacaftor com indutores potentes de 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 de CYP3A (por exemplo, rifampicina, hipérico [*Hypericum perforatum*]) não é recomendada (ver o item 6. Interações medicamentosas).

Catarata

Casos de opacidade do cristalino não congênita sem impacto sobre a visão foram relatados em pacientes pediátricos tratados com lumacaftor/ivacaftor e monoterapia com ivacaftor. Embora outros fatores de risco estivessem presentes em alguns casos (tais como o uso de corticosteroides e exposição à radiação), um possível risco atribuível ao ivacaftor não podem ser excluído (ver "Toxicologia não clínica (Carcinogenicidade, mutagenicidade, e toxicidade reprodutiva)" no item 3. Características farmacológicas). Exames oftalmológicos na avaliação inicial e no acompanhamento são recomendados em pacientes pediátricos ao se iniciar o tratamento com lumacaftor/ivacaftor.

Pacientes após transplante de órgão

Lumacaftor/ivacaftor não foi estudado em pacientes com FC submetidos a transplante de órgãos. Portanto, o uso em pacientes transplantados não é recomendado. Ver o item "6. Interações medicamentosas" para interações com imunossupressores.

Fertilidade, gravidez e lactação

- **Fertilidade**

Lumacaftor não apresentou efeitos sobre a fertilidade e os índices de desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 1000 mg/kg/dia (aproximadamente 3 e 8 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada em seres humanos [DMRH] do componente lumacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base na AUC).

Ivacaftor prejudicou os índices de fertilidade e desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas a 200 mg/kg/dia (aproximadamente 11 e 7 vezes, respectivamente, a DMRH do componente ivacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base em AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos extrapolados a partir

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

de exposições do Dia 90 a 150 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses em machos e Dia 17 do estudo piloto de desenvolvimento embriofetal nesta espécie) quando ratas prenhes receberam doses antes e durante o início da gestação. Não foram observados efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas e nos índices de desempenho reprodutivo a ≤ 100 mg/kg/dia (aproximadamente 8 e 5 vezes a DMRH do componente ivacaftor de lumacaftor/ivacaftor com base em AUCs somadas de ivacaftor e seus metabólitos extrapolados a partir de exposições do Dia 90 a 100 mg/kg/dia no estudo de toxicidade de dose repetida de 6 meses nesta espécie).

- **Gravidez**

Categoria de risco na Gravidez: B

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados de lumacaftor/ivacaftor em mulheres grávidas.

Como os estudos de reprodução animal nem sempre são indicativos de resposta humana, lumacaftor/ivacaftor deve ser usado durante a gravidez apenas se for claramente necessário.

Lumacaftor: estudos de toxicidade do desenvolvimento foram realizados em doses diárias em ratos até 20 vezes e em coelhos até 4 vezes a dose diária humana do componente lumacaftor de lumacaftor/ivacaftor e não revelaram evidência de danos ao feto devido ao lumacaftor (ver "Toxicologia não clínica (Carcinogenicidade, mutagenicidade, e toxicidade reprodutiva)" no item 3. Características farmacológicas).

Ivacaftor: Foram realizados estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos nas doses diárias de até 3 vezes a dose diária em seres humanos para o lumacaftor/ivacaftor e estes não revelaram evidência de danos ao feto devido ao ivacaftor (ver "Toxicologia não clínica (Carcinogenicidade, mutagenicidade, e toxicidade reprodutiva)" no item 3. Características farmacológicas).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Lactação**

Não se sabe se lumacaftor e/ou ivacaftor e metabólitos são excretados no leite humano. Lumacaftor e ivacaftor são excretados no leite de ratas lactantes. O uso seguro de lumacaftor/ivacaftor durante a amamentação não foi estabelecido. Lumacaftor/ivacaftor só deve ser usado durante a amamentação se o benefício potencial superar o risco potencial.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O ivacaftor, que é um dos componentes ativos do ORKAMBI, tem uma influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Ivacaftor pode causar tonturas. Os pacientes com tonturas enquanto tomam ORKAMBI devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas diminuam.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na exposição e nas doses indicadas, o perfil de interação medicamentosa é considerado o mesmo para todas as concentrações e formas farmacêuticas.

Lumacaftor é um potente indutor de CYP3A. A coadministração de lumacaftor com ivacaftor, um substrato sensível de CYP3A, diminuiu a exposição de ivacaftor em aproximadamente 80%. Ivacaftor é um inibidor fraco de CYP3A quando administrado na forma de monoterapia.

Outros medicamentos que podem potencialmente afetar o tratamento com lumacaftor/ivacaftor

- **Inibidores de CYP3A**

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

Não são necessários ajustes da dose quando os inibidores de CYP3A são iniciados em pacientes que utilizam lumacaftor/ivacaftor. Contudo, ao iniciar lumacaftor/ivacaftor em pacientes que administram inibidores potentes de CYP3A, a dose deve ser reduzida conforme item 8. Posologia e Modo de Usar.

Não se recomenda ajuste da dose quando utilizado com inibidores moderados ou fracos de CYP3A.

- **Indutores de CYP3A**

A coadministração de lumacaftor/ivacaftor com rifampicina, um indutor potente de CYP3A, apresentou efeito mínimo sobre a exposição de lumacaftor, mas diminuiu a exposição ao ivacaftor (AUC) em 57%. Portanto, a coadministração de lumacaftor/ivacaftor não é recomendada com indutores potentes de CYP3A.

Não é recomendado ajuste de dose quando usado com indutores fracos ou moderados de CYP3A.

Potencial para o lumacaftor/ivacaftor afetar outros medicamentos

- **Substratos de CYP3A**

Lumacaftor é um indutor potente de CYP3A. Ivacaftor é um inibidor fraco de CYP3A quando administrado como monoterapia. O efeito líquido da terapia com lumacaftor/ivacaftor é prevista ser uma indução potente de CYP3A. Portanto, o uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos de CYP3A pode diminuir a exposição destes substratos. A coadministração de lumacaftor/ivacaftor não é recomendada com substratos sensíveis de CYP3A ou substratos de CYP3A com um índice terapêutico estreito.

- **Substratos da glicoproteína P (P-gp)**

Estudos *in vitro* indicaram que o lumacaftor possui o potencial para inibir e induzir o P-gp. Além disso, um estudo clínico com a monoterapia com ivacaftor mostrou que o ivacaftor é um inibidor fraco da P-gp. Portanto, o uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com substratos da P-gp (por exemplo, digoxina) pode alterar a exposição destes substratos.

- **Substratos do CYP2B6 e CYP2C**

Estudos *in vitro* sugerem que o lumacaftor possui o potencial para induzir o CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19; no entanto, a inibição do CYP2C8 e CYP2C9 também foi observada *in vitro*. Além disso, estudos *in vitro* sugerem que o ivacaftor pode inibir o CYP2C9. Portanto, o uso concomitante de

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição aos substratos do CYP2C8 e CYP2C9 e diminuir a exposição aos substratos do CYP2B6 e CYP2C19.

Interações medicamentosas estabelecidas e outras potencialmente significativas

A Tabela 7 apresenta o efeito estabelecido ou previsto de lumacaftor/ivacaftor em outros medicamentos ou o efeito de outros medicamentos sobre lumacaftor/ivacaftor. Estudos de interação medicamentosa foram realizados em adultos com lumacaftor/ivacaftor e outros medicamentos prováveis de serem coadministrados ou medicamentos comumente usados como investigações para estudos de interação farmacocinética.

As recomendações fornecidas no item "Comentário clínico" na Tabela 7 são baseadas em estudos de interação medicamentosa, relevância clínica, ou interações previstas devido às vias de eliminação. As interações medicamentosas que possuem a maior relevância clínica são listadas primeiro.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antialérgicos: montelukaste	↔ LUM, IVA	Não é recomendado ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com montelukaste.
	↓ montelukaste Devido à indução de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Não é recomendado um ajuste da dose de montelukaste. Um monitoramento clínico adequado deve ser realizado, conforme necessário, quando coadministrado com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de montelukaste, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antibióticos:		
claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por claritromicina, telitromicina	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando a claritromicina ou telitromicina são iniciadas em pacientes que utilizam lumacaftor/ivacaftor.
	↓ claritromicina, telitromicina Devido à indução de CYP3A por LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia ou um envelope em dias alternados durante a primeira semana de tratamento, ao iniciar o uso de lumacaftor/ivacaftor em pacientes que atualmente utilizam claritromicina ou telitromicina.
		Deve-se considerar uma alternativa a esses antibióticos, como a azitromicina.
		Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições de claritromicina e de telitromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por eritromicina	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com eritromicina.
	↓ eritromicina Devido à indução de CYP3A por LUM	Deve-se considerar uma alternativa à eritromicina, como a azitromicina.
		Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição da eritromicina, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução de CYP3A por esses anticonvulsivantes	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Devido à indução de CYP3A por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses anticonvulsivantes não é recomendado. As exposições de ivacaftor e do anticonvulsivante podem diminuir significativamente, o que pode reduzir a eficácia das duas substâncias ativas.
Antifúngicos: itraconazol*, cetoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por esses antifúngicos	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando esses antifúngicos são iniciados em pacientes que atualmente utilizam lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, cetoconazol, voriconazol Devido à indução de CYP3A por LUM	A dose de lumacaftor/ivacaftor deve ser reduzida para um comprimido por dia ou um envelope em dias alternados durante a primeira semana de tratamento ao iniciar o uso de lumacaftor/ivacaftor em pacientes que atualmente utilizam esses antifúngicos.
	↓ posaconazol Devido à indução de UGT por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses antifúngicos não é recomendado. Os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para detecção do reaparecimento de infecções fúngicas se esses medicamentos forem necessários. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições destes antifúngicos, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Devido à inibição de CYP3A por fluconazol	Não é recomendado um ajuste da dose de lumacaftor/ivacaftor quando coadministrado com fluconazol.
	↓ fluconazol Devido à indução por 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 de CYP3A/2C8/2C9 por 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.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antimicobacterianos:		
rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução de CYP3A por antimicobacterianos	
	↓ rifabutina Devido à indução de CYP3A por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses antimicobacterianos não é recomendado. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor.
	↔ rifampicina, rifapentina	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 de CYP3A por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com essas benzodiazepinas não é recomendado. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá as exposições de midazolam ou de triazolam, o que reduzirá a sua eficácia.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Contraceptivos hormonais:		
etinilestradiol, noretisterona e outros progestágenos	↓ etinilestradiol, noretisterona e outros progestágenos Devido à indução de CYP3A/UGT por LUM	Os contraceptivos hormonais, incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis, não são confiáveis como método contraceptivo eficaz quando coadministrados com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir a exposição de contraceptivos hormonais, o que pode reduzir a sua eficácia.
Imunossupressores:		
ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo (utilizados após transplante de órgãos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimo, sirolimo, tacrolimo Devido à indução de CYP3A por LUM	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com esses imunossupressores não é recomendado. Lumacaftor/ivacaftor diminuirá a exposição desses imunossupressores, o que pode reduzir a eficácia deles. A utilização de lumacaftor/ivacaftor em pacientes com transplante de órgãos não foi estudada.
Inibidores da bomba de prótons:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Devido à indução de CYP3A/2C19 por 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 desses inibidores da bomba de prótons, o que pode reduzir a sua eficácia.
Produtos fitoterápicos:		
Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Devido à indução de CYP3A por hipérico	O uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor com hipérico não é recomendado. A exposição de ivacaftor diminuirá, o que pode reduzir a eficácia de lumacaftor/ivacaftor.
Outros medicamentos concomitantes com relevância clínica		

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Antiarrítmicos:		
digoxina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ digoxina Devido à potencial indução ou inibição de P-gp	A concentração sérica de digoxina deve ser monitorada, e a dose deve ser titulada para obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da digoxina.
Anticoagulantes:		
varfarina	↔ LUM, IVA ↑ ou ↓ varfarina Devido à potencial indução ou inibição de CYP2C9 por LUM	A Razão Normalizada Internacional (RNI) deve ser monitorada quando for necessária a coadministração de varfarina com lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da varfarina.
Antidepressivos:		
citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Devido à indução de CYP3A/2C19 por LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada desses antidepressivos para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode diminuir as exposições desses antidepressivos, o que pode reduzir a sua eficácia.

Tabela 7: 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
Medicamentos concomitantes com maior relevância clínica		
Corticosteroides sistêmicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA	
	↓ metilprednisolona, prednisona Devido à indução de CYP3A por LUM	Pode ser necessária uma dose mais elevada desses corticosteroides sistêmicos 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 potencial indução ou inibição de P-gp	Pode ser necessário um ajuste da dose de ranitidina para se obter o efeito clínico desejado. Lumacaftor/ivacaftor pode alterar a exposição da ranitidina.
Nota: ↑ = aumento, ↓ = diminuição, ↔ = sem alteração; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Com base em estudos clínicos de interações medicamentosas. Todas as outras interações medicamentosas apresentadas são interações previstas.		

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Os comprimidos de ORKAMBI devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegidos da luz e umidade.

Os granulados de ORKAMBI devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de ORKAMBI (comprimidos e granulados) é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de ORKAMBI 100/125 mg são comprimidos cor de rosa, de formato oval (dimensões 14 × 7,6 × 4,9 mm) com a impressão “1V125” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado.

Os comprimidos revestidos de ORKAMBI 200/125 mg são comprimidos cor de rosa, de formato oval (dimensões 14 × 8,4 × 6,8 mm) com a impressão “2V125” em tinta preta em um lado e lisos no outro lado.

Os granulados de ORKAMBI 100 mg/125 mg em envelope são granulados brancos a esbranquiçados.

Os granulados de ORKAMBI 150 mg/188 mg em envelope são granulados brancos a esbranquiçados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Se o genótipo do paciente for desconhecido, um método de genotipagem exato e validado deve ser realizado para confirmar a presença da mutação *F508del* nos dois alelos do gene *CFTR*.

Posologia

Para as recomendações de administração de dose padrão, consulte a Tabela 8.

Tabela 8: Dose recomendada de ORKAMBI em pacientes com 2 anos de idade ou mais		
Idade	Dose de ORKAMBI	Dose diária total
2 a 5 anos de idade e pesando menos de 14 kg	Um envelope de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	200 mg de lumacaftor/ 250 mg de ivacaftor
2 a 5 anos de idade e pesando 14 kg ou mais	Um envelope de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor a cada 12 horas	300 mg de lumacaftor/ 376 mg de ivacaftor
6 a 11 anos de idade	Dois comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor
12 anos de idade ou mais	Dois comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor a cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor

Uma refeição ou lanche contendo gordura deve ser consumida imediatamente antes ou imediatamente após a administração. Refeições e lanches recomendados nas diretrizes de FC ou refeições recomendadas em diretrizes nutricionais padrão contêm quantidades adequadas de gordura. Exemplos de refeições ou lanches que contêm gordura são aqueles preparados com manteiga ou óleos, ou aqueles contendo ovos, queijos, nozes, leite integral ou carne (ver "Propriedades farmacocinéticas" no item 3. Características farmacológicas).

Modo de usar

- Comprimidos revestidos:

Para uso oral. Os pacientes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros (por exemplo, os pacientes não devem mastigar, quebrar, dissolver os comprimidos).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

- Granulados:

Para uso oral. Todo o conteúdo de cada envelope de granulados deve ser misturado com uma colher de chá (5 mL) de alimentos moles ou líquidos apropriados para a idade e a mistura completamente ingerida. Alguns exemplos de alimentos moles incluem purê de frutas, iogurte ou pudim aromatizado, e leite ou suco. Os alimentos devem estar à temperatura ambiente ou abaixo. Cada envelope destina-se somente para uso único. Quando misturado, o produto mostrou ser estável por uma hora, e, portanto, deve ser consumido durante este período.

Dose esquecida

Se tiverem decorrido menos de 6 horas desde a dose esquecida, a dose programada de lumacaftor/ivacaftor deve ser administrada com alimentos contendo gordura. Se tiverem passado mais de 6 horas, o paciente deve ser instruído a esperar até a próxima dose programada. Não deve ser administrada uma dose dobrada para compensar a dose esquecida.

Populações especiais

- Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child Pugh). Em pacientes com uma insuficiência hepática moderada (Classe B de Child Pugh), é recomendada uma redução da dose.

Não foram conduzidos estudos em pacientes com insuficiência hepática grave (Classe C de Child Pugh), mas espera-se que a exposição seja maior do que em pacientes com insuficiência hepática moderada. Portanto, após avaliar os riscos e benefícios do tratamento, lumacaftor/ivacaftor deve ser utilizado com cautela em uma dose reduzida (ver os itens 5. Advertências e Precauções, 9. Reações adversas e “Propriedades farmacocinéticas” em 3. Características farmacológicas).

Para ajustes de dose para os pacientes com insuficiência hepática consulte a Tabela 9.

Tabela 9: Recomendações de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática		
Insuficiência hepática	Ajuste de dose	Dose diária total
Insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh)	Sem ajuste da dose	Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e <14 kg 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor
		Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e ≥14 kg 300 mg de lumacaftor + 376 mg de ivacaftor
		Para os pacientes com 6 a 11 anos de idade 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
		Para os pacientes com 12 anos de idade ou mais 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor

Tabela 9: Recomendações de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática		
Insuficiência hepática	Ajuste de dose	Dose diária total
Insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh)	1 envelope toda manhã e 1 envelope à noite em dias alternados	Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e <14 kg Dia 1: 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor Dia 2: 100 mg de lumacaftor + 125 mg de ivacaftor Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e ≥14 kg Dia 1: 300 mg de lumacaftor + 376 mg de ivacaftor Dia 2: 150 mg de lumacaftor + 188 mg de ivacaftor
	2 comprimidos pela manhã + 1 comprimido à noite (12 horas depois)	Para os pacientes com 6 a 11 anos de idade 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor Para os pacientes com 12 anos de idade ou mais 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiência hepática grave (Classe C de Child-Pugh)	1 envelope por dia (ou menos frequentemente)	Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e <14 kg 100 mg de lumacaftor + 125 mg de ivacaftor Para os pacientes com 2 a 5 anos de idade e ≥14 kg 150 mg de lumacaftor + 188 mg de ivacaftor

Tabela 9: Recomendações de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática		
Insuficiência hepática	Ajuste de dose	Dose diária total
	1 comprimido a cada 12 horas (ou menos frequentemente)	Para os pacientes com 6 a 11 anos de idade 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (ou uma dose mais baixa) Para os pacientes com 12 anos de idade ou mais 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (ou uma dose mais baixa)

- **Uso concomitante de inibidores de CYP3A**

Não é necessário ajuste de dose quando os inibidores de CYP3A são iniciados em pacientes que tomam atualmente lumacaftor/ivacaftor. No entanto, ao iniciar lumacaftor/ivacaftor em pacientes que tomam inibidores potentes de CYP3A, reduzir a dose de lumacaftor/ivacaftor para 1 comprimido uma vez ao dia ou 1 envelope em dias alternados durante a primeira semana de tratamento. Após este período, continuar com a dose diária recomendada.

Se lumacaftor/ivacaftor for interrompido por mais de 1 semana e, em seguida, reiniciado enquanto estiver tomando inibidores potentes de CYP3A, reduzir a dose de lumacaftor/ivacaftor para 1 comprimido uma vez ao dia ou 1 envelope em dias alternados durante a primeira semana de reinício do tratamento. Após este período, continuar com a dose diária recomendada (ver o item 6. Interações medicamentosas).

- **Pacientes com insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário para os pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Recomenda-se cautela ao usar lumacaftor/ivacaftor em pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior ou igual a 30 mL/min) ou doença renal em estágio terminal (ver os itens 5. Advertências e Precauções, e “Propriedades farmacocinéticas” em 3. Características farmacológicas).

- **População pediátrica**

A segurança e a eficácia de lumacaftor/ivacaftor em crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foram estudadas (ver o item 2. Resultados de Eficácia).

- **Idosos**

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de lumacaftor/ivacaftor é baseado principalmente nos dados agrupados de 1.108 pacientes com FC, com 12 anos ou mais, que são homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* e que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo em dois estudos clínicos de Fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, cada um com 24 semanas de tratamento (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104). Um total de 738 pacientes receberam lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes receberam 400 mg de lumacaftor q12h em associação com 250 mg de ivacaftor q12h e 369 pacientes receberam 600 mg de lumacaftor por dia em associação com 250 mg de ivacaftor q12h) e 370 pacientes receberam placebo. Dos 1.108 pacientes, 49% eram do sexo feminino e 99% eram caucasianos.

A proporção de pacientes que descontinuaram o medicamento em estudo prematuramente devido a eventos adversos foi de 4,2% para pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e 1,6% para pacientes tratados com placebo. Os únicos eventos adversos, que resultaram em descontinuação de pelo menos 0,5% dos pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor, foram o aumento da creatina fosfoquinase no sangue (0,5%) e eventos hepatobiliares (0,5%).

As únicas reações adversas graves, que ocorreram em pelo menos 0,5% dos pacientes em tratamento com lumacaftor/ivacaftor e superiores ao placebo, foram eventos hepatobiliares, incluindo 4 reações adversas relatadas como elevações das transaminases, 2 reações adversas relatadas como hepatite colestática e 1 reação adversa relatada como encefalopatia hepática.

Lista tabulada de reações adversas

A Tabela 10 apresenta reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em uma frequência maior que o placebo em $\geq 1\%$. As reações adversas são classificadas sob a seguinte classificação de frequência: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); e desconhecida.

Tabela 10: Incidência de reações adversas ao medicamento em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em 2 estudos clínicos de Fase 3, controlado por placebo	
Reação adversa	Frequência
Dispneia	Muito comum

Tabela 10: Incidência de reações adversas ao medicamento em ≥5% dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em 2 estudos clínicos de Fase 3, controlado por placebo	
Reação adversa	Frequência
Diarreia	Muito comum
Náusea	Muito comum
Respiração anormal	Comum
Dor orofaríngea	Comum
Infecção do trato respiratório superior	Comum
Rinite	Comum
Flatulência	Comum
Erupção cutânea	Comum
Rinorreia	Comum
Vômitos	Comum

Dados de segurança de um estudo de extensão de 96 semanas (Estudo VX12-809-105) em 1.029 pacientes com 12 anos de idade ou mais, homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*, foram consistentes com os Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104 (ver o item 2. Resultados de Eficácia).

Estudos em pacientes de 6 a 11 anos

O perfil de segurança de um estudo de Fase 3, de 24 semanas, aberto, multicêntrico em 58 pacientes de 6 a 11 anos com FC que são homozigotos para a mutação *F508del-CFTR* (Estudo VX13-809-011, Parte B) foi semelhante ao observado nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104.

O perfil de segurança de um estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em 204 pacientes (103 pacientes receberam 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor a cada 12 horas e 101 pacientes receberam placebo) de 6 a 11 anos, foi semelhante ao observado nos Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104. As reações adversas, que não estão listadas na Tabela 10 e que ocorreram em ≥5% de pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, com uma incidência ≥3% maior que o placebo, incluíram: tosse produtiva (muito comum), congestão nasal (muito comum), cefaleia (muito comum), dor abdominal superior (muito comum) e aumento de expectoração (muito comum).

Informações detalhadas sobre reações adversas selecionadas desses estudos são detalhadas abaixo.

Estudos em pacientes com 2 a 5 anos de idade

Em um estudo de Fase 3, de 24 semanas, aberto, multicêntrico em 60 pacientes com 2 a 5 anos de idade com FC que são homozigotos para a mutação *F508del*-CFTR (Estudo VX15-809-115), o perfil de segurança foi geralmente consistente com aquele observado nos estudos em pacientes com 6 a 11 anos de idade.

Os dados de segurança de um estudo de extensão de 96 semanas em 57 pacientes com 2 anos de idade ou mais que eram homozigotos para a mutação *F508del* no gene *CFTR* (Estudo VX16-809-116) foram consistentes com o Estudo VX15-809-115 e com pacientes com 6-11 anos (ver o item 2. Resultados de Eficácia).

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas provenientes destes estudos estão detalhadas abaixo.

Descrição das reações adversas selecionadas

- **Eventos hepatobiliares**

Durante os estudos de Fase 3, de 24 semanas, controlados por placebo (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8, >5 e >3 x LSN foi de 0,8%, 2,0% e 5,2% nos pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e 0,5%, 1,9% e 5,1% nos pacientes tratados com placebo. A incidência de reações adversas relacionadas a transaminases foi de 5,1% e 4,6% em pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e naqueles que receberam placebo, respectivamente. Sete pacientes que receberam lumacaftor/ivacaftor tiveram eventos adversos graves relacionados ao fígado com transaminases elevadas, incluindo 3 com elevação concomitante na bilirrubina total. Após a descontinuação do lumacaftor/ivacaftor, os testes da função hepática retornaram ao valor inicial ou melhoraram substancialmente em todos os pacientes. Embora as etiologias alternativas estivessem presentes, o potencial de lesão hepática associada ao lumacaftor/ivacaftor não pode ser excluído (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Entre os 7 pacientes com cirrose e/ou hipertensão portal preexistentes que receberam lumacaftor/ivacaftor nos estudos de Fase 3 controlados por placebo, observou-se agravamento da função hepática com aumento da ALT, AST e bilirrubina, e observou-se encefalopatia hepática em um paciente. Esse evento ocorreu no período de 5 dias após o início da administração e se resolveu após a descontinuação de lumacaftor/ivacaftor (ver o item 5. Advertências e Precauções).

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

Durante o estudo clínico de Fase 3, aberto, de 24 semanas em 58 pacientes de 6 a 11 anos (Estudo VX13-809-011, Parte B), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8, >5 e >3 x LSN foi de 5,3%, 8,8% e 19,3%. Nenhum paciente apresentou níveis de bilirrubina total >2 x LSN. A administração de lumacaftor/ivacaftor foi mantida ou reiniciada com sucesso após a interrupção em todos os pacientes com elevações das transaminases, exceto 1 paciente que descontinuou o tratamento permanentemente.

Durante o estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, controlado por placebo em 204 pacientes de 6 a 11 anos (Estudo VX14-809-109), a incidência de níveis máximos das transaminases (ALT ou AST) >8, >5 e >3 x LSN foi de 1,0%, 4,9% e 12,6% nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, e de 2,0%, 3,0% e 7,9% nos pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente apresentou níveis de bilirrubina total >2 x LSN. Dois pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e dois pacientes no grupo de placebo descontinuaram o tratamento permanentemente devido a elevações das transaminases.

Durante o estudo clínico de Fase 3, de 24 semanas, aberto, em 60 pacientes com 2 a 5 anos de idade (Estudo VX15-809-115), a incidência de níveis máximos de transaminase (ALT ou AST) >8, >5, e >3 x LSN foi de 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) e 15,0% (9/60). Nenhum paciente apresentou níveis de bilirrubina total >2 x LSN. Três pacientes descontinuaram permanentemente o tratamento com lumacaftor/ivacaftor devido a elevações das transaminases.

- **Eventos respiratórios**

Durante os estudos de Fase 3, de 24 semanas, controlados por placebo (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), a incidência de reações adversas respiratórias (por exemplo, desconforto torácico, dispneia e respiração anormal) foi de 26,3% nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor em comparação com 17,0% nos pacientes que receberam placebo. A incidência desses eventos foi mais comum em pacientes com um VEF₁ pré-tratamento menor. Aproximadamente três quartos dos eventos começaram durante a primeira semana de tratamento e, na maioria dos pacientes, os eventos foram resolvidos sem interrupção ou descontinuação do tratamento. A maioria dos eventos era de uma intensidade leve ou moderada e não grave (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Durante um estudo clínico de Fase 3b, aberto, de 24 semanas (Estudo VX14-809-106) em 46 pacientes com 12 anos ou mais com doença pulmonar avançada (ppVEF₁ <40) (ppVEF₁ médio de 29,1 no início do tratamento [intervalo: 18,3 a 42,0]), a incidência de eventos respiratórios foi de 65,2%. No subgrupo de 28 pacientes que iniciaram na dose total de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos a cada 12 horas), a incidência foi de 71,4% e nos 18 pacientes que iniciaram em uma dose reduzida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido a cada 12 horas por até 2 semanas,

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

e subsequente aumento para a dose total), a incidência foi de 55,6%. Dos pacientes que iniciaram lumacaftor/ivacaftor na dose total, um paciente teve um evento respiratório grave, três pacientes subsequentemente tiveram sua dose reduzida e três pacientes descontinuaram o tratamento. Não foram observados eventos respiratórios sérios, reduções da dose ou descontinuações em pacientes que iniciaram o tratamento com a metade da dose (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Durante o estudo clínico de Fase 3, aberto, de 24 semanas (Estudo VX13-809-011, Parte B) em 58 pacientes de 6 a 11 anos (ppVEF₁ basal médio foi de 91,4), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 6,9% (4/58).

Durante o estudo clínico de Fase 3, controlado por placebo (Estudo VX14-809-109) em pacientes de 6 a 11 anos (ppVEF₁ basal médio foi de 89,8), a incidência de reações adversas respiratórias foi de 18,4% em pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor e de 12,9% em pacientes no grupo de placebo. Observou-se um declínio de ppVEF₁ no início da terapia, durante as avaliações de espirometria pós-dose em série. A alteração absoluta desde a pré-dose até 4-6 horas pós-dose foi de -7,7 no Dia 1 e de -1,3 no Dia 15 em pacientes no grupo de lumacaftor/ivacaftor. O declínio pós-dose foi resolvido pela Semana 16.

- **Anormalidades menstruais**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por placebo, de 24 semanas (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104), a incidência de eventos de anormalidade menstrual (amenorreia, dismenorreia, menorrágia, menstruação irregular, metrorragia, oligomenorreia e polimenorreia) combinados foi de 9,9% em pacientes do sexo feminino tratadas com lumacaftor/ivacaftor e de 1,7% nas pacientes tratadas com placebo. Esses eventos menstruais ocorreram mais frequentemente no subconjunto de pacientes que estavam utilizando contraceptivos hormonais (25,0%) em comparação com as pacientes que não estavam utilizando contraceptivos hormonais (3,5%). A maioria dessas reações foi de intensidade leve ou moderada e não grave.

- **Aumento da pressão arterial**

Durante os estudos de Fase 3, controlados por placebo, de 24 semanas (Estudos VX12-809-103 e VX12-809-104) foram relatadas reações adversas relacionadas ao aumento da pressão arterial (por exemplo, hipertensão, aumento da pressão arterial) em 0,9% (7/738) dos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor e em nenhum dos pacientes que receberam placebo.

Nos pacientes tratados com lumacaftor/ivacaftor, o aumento máximo do valor inicial (pressão sistólica de 114 mmHg e pressão diastólica de 69 mmHg) nas pressões arteriais sistólica e

ORKAMBI (LUMACAFTOR/IVACAFTOR)

diastólica médias foi de 3,1 mmHg e 1,8 mmHg, respectivamente. Nos pacientes tratados com placebo, o aumento máximo do valor inicial (pressão sistólica de 114 mmHg e pressão diastólica de 69 mmHg) nas pressões arteriais sistólica e diastólica médias foi de 0,9 mmHg e 0,9 mmHg, respectivamente.

A proporção de pacientes que tiveram um valor da pressão arterial sistólica >140 mmHg ou uma pressão arterial diastólica >90 mmHg, em pelo menos duas ocasiões, foi de 3,4% e 1,5% em pacientes tratados com lumacافتor/ivacافتor, respectivamente, em comparação com 1,6% e 0,5% em pacientes que receberam placebo (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Experiência pós-comercialização

Casos pós-comercialização de descompensação da função hepática, incluindo insuficiência hepática que levou à morte, foram relatados em pacientes com FC com cirrose e hipertensão portal preexistentes que foram tratados com lumacافتor/ivacافتor (ver o item 5. Advertências e Precauções).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há um antídoto específico disponível para a superdose com lumacافتor/ivacافتor. O tratamento da superdose consiste em medidas gerais de suporte, incluindo o monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

MS 1.3823.0001

MS 1.3823.0004

Farm. Resp.: Marcio Guedes dos Anjos – CRF-SP 71897

Registrado e importado por:

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda.

Rua Trindade, 125, Bloco 2 – Jardim Margarida

CEP 06730-000 - Vargem Grande Paulista - SP

CNPJ 21.798.065/0001-02

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800 047 4048

Fabricado por:

Aesica Queenborough Ltd.

Queenborough, Reino Unido

ou

Vertex Pharmaceuticals Inc.

Boston, EUA

Embalado por:

Almac Pharma Services Ltd.

Craigavon, Reino Unido

ou

AndersonBrecon Inc.

Rockford, EUA

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/10/2021



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/01/2019	0014159/19-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2017	2167472/17-5	MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo	23/07/2018	Texto de bula inicial	VP/VPS	125 MG/DOSE + 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
16/08/2019	1999110/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2019	1999110/19-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/08/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	125 MG/DOSE + 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
05/09/2019	2113725/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	2113725/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	125 MG/DOSE + 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
18/11/2020	4063118/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	18/11/2020	4063118/20-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	18/11/2020	Restrição de Uso e Reações	VP/VPS	125 MG/DOSE + 200 MG/DOSE COM REV CT BL

ORKAMBI (LUMACAFITOR/IVACAFITOR)

		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Adversas (adequação à RDC 406/20)		AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
18/04/2022	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/10/2019	2299757/19- 1	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	18/10/2021	Texto de bula integral - harmonização com o texto da bula VPS aprovado para a nova forma farmacêutica granulado.	VPS	125 MG/DOSE + 200 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112 125 MG/DOSE + 100 MG/DOSE COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 112
							Texto de bula inicial	VP/VPS	100 MG/DOSE + 125 MG/DOSE GRAN OR CT ENV AL PLAS PE X 56 150 MG/DOSE + 188 MG/DOSE GRAN OR CT ENV AL PLAS PE X 56