

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film**  
**Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film**  
lumacaftor/ivacaftor

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Orkambi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Orkambi
3. Come prendere Orkambi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Orkambi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Orkambi e a cosa serve

Orkambi contiene due principi attivi, lumacaftor e ivacaftor. È un medicinale usato per il trattamento a lungo termine della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 6 anni con una specifica alterazione (chiamata mutazione *F508del*) che riguarda il gene per una proteina chiamata regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR); questa proteina riveste un ruolo importante nella regolazione del flusso di muco nei polmoni. Le persone che hanno questa mutazione producono una proteina CFTR anomala. Le cellule contengono due copie del gene *CFTR*; Orkambi è usato nei pazienti in cui entrambe le copie sono interessate dalla mutazione *F508del* (omozigoti).

Lumacaftor e ivacaftor agiscono insieme per migliorare la funzione della proteina CFTR anomala. Lumacaftor aumenta la quantità di CFTR disponibile, mentre ivacaftor aiuta la proteina anomala a funzionare in modo più regolare.

Orkambi può aiutare la respirazione migliorando la funzionalità polmonare. Può notare inoltre che è più facile aumentare di peso.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Orkambi

##### Non prenda Orkambi

- se è allergico a lumacaftor, ivacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Orkambi.

Orkambi non deve essere utilizzato nei pazienti **che non hanno due copie della mutazione *F508del*** nel gene *CFTR*.

Informi il medico prima di prendere Orkambi se le è stata diagnosticata una malattia al **fegato** o ai **reni**, perché potrebbe essere necessario modificare la dose di Orkambi.

In alcune persone trattate con Orkambi sono stati comunemente osservati valori anomali degli enzimi del fegato negli esami del sangue. Informi il medico immediatamente se ha uno qualsiasi di questi sintomi, che potrebbero essere un segno di problemi al fegato:

- Dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Perdita dell'appetito
- Nausea o vomito
- Urine scure
- Confusione

Il medico deve prescrivere alcuni esami del sangue per verificare la funzione del fegato prima e durante il trattamento con Orkambi, in particolare nel primo anno.

Depressione (inclusi pensieri e comportamenti suicidari) è stata segnalata in pazienti che assumono Orkambi, con comparsa in genere entro i primi tre mesi di trattamento. Si rivolga immediatamente al medico se lei (o una persona che prende questo medicinale) manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo o pensieri di farsi del male o uccidersi, che possono essere segni di depressione.

Eventi respiratori, come **fiato corto, oppressione al torace o restringimento delle vie respiratorie**, sono stati riscontrati nei pazienti all'inizio del trattamento con Orkambi, soprattutto in quelli con funzione polmonare compromessa. Se ha una funzione polmonare compromessa, il medico potrebbe tenerla sotto più attenta osservazione all'inizio del trattamento con Orkambi.

Un **aumento della pressione sanguigna** è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Orkambi. Il medico potrebbe tenere sotto osservazione la pressione sanguigna durante il trattamento con Orkambi.

Un'**anomalia del cristallino** (cataratta), senza alcun effetto sulla vista, è stata osservata in alcuni bambini e adolescenti trattati con Orkambi e ivacaftor da solo (uno dei componenti di Orkambi). Il medico può eseguire alcuni esami degli occhi prima e durante il trattamento con Orkambi.

Orkambi non è raccomandato nei pazienti che si sono sottoposti a **trapianto d'organo**.

### **Bambini di età inferiore a 6 anni**

Orkambi compresse non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni. Altre forme di questo medicinale (granulato in bustina) sono più adatte ai bambini di età inferiore a 6 anni, si rivolga al medico o al farmacista.

### **Altri medicinali e Orkambi**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- Medicinali antibiotici (usati per il trattamento delle infezioni da batteri), ad esempio: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Medicinali anticonvulsivanti (usati per il trattamento di attacchi [crisi epilettiche]), ad esempio: fenobarbital, carbamazepina, fenitoina
- Benzodiazepine (usate per il trattamento di ansia o incapacità di addormentarsi [insonnia], agitazione, ecc.), ad esempio: midazolam, triazolam
- Medicinali antimicotici (usati per il trattamento delle infezioni da funghi), ad esempio: fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo

- Immunosoppressori (utilizzati dopo un trapianto d'organo), ad esempio: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Medicinali a base di erbe, ad esempio: erba di S. Giovanni (Iperico - *Hypericum perforatum*)
- Medicinali antiallergici (usati per il trattamento delle allergie e/o dell'asma), ad esempio: montelukast, fexofenadina
- Medicinali antidepressivi (usati per il trattamento della depressione), ad esempio: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropione
- Medicinali antinfiammatori (usati per il trattamento dell'infiammazione), ad esempio: ibuprofene
- Medicinali H2-antagonisti (usati per ridurre l'acidità di stomaco), ad esempio: ranitidina
- Glicosidi cardiaci (usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata e di un'anomalia del ritmo del cuore, chiamata fibrillazione atriale), ad esempio: digossina
- Anticoagulanti (usati per prevenire la formazione o l'aumento di volume dei coaguli nel sangue e nei vasi sanguigni), ad esempio: warfarin, dabigatran
- Medicinali contraccettivi (usati per la prevenzione della gravidanza): contraccettivi orali, iniettabili e impiantabili e cerotti cutanei contraccettivi, che possono comprendere etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici. Non si deve fare affidamento su questi medicinali come metodo di contraccezione efficace in caso di somministrazione insieme a Orkambi
- Medicinali corticosteroidi (usati per il trattamento dell'infiammazione): metilprednisolone, prednisone
- Medicinali inibitori della pompa protonica (usati per il trattamento della malattia da reflusso acido e delle ulcere): omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo
- Ipoglicemizzanti orali (usati per la gestione del diabete di tipo 2): repaglinide

In pazienti trattati con Orkambi vi sono state segnalazioni di falsi positivi nei test di screening delle urine per il tetraidrocannabinolo (THC, un principio attivo della cannabis). Il medico potrebbe richiedere un altro test per verificare i risultati.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Sarebbe meglio evitare di usare Orkambi durante la gravidanza, se possibile, e il medico la aiuterà a decidere la cosa migliore per lei e per il bambino.

Ivacaftor e lumacaftor passano nel latte materno. Se prevede di allattare con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere Orkambi. Il medico deciderà se raccomandare l'interruzione dell'allattamento con latte materno o l'interruzione della terapia con lumacaftor/ivacaftor. Il medico terrà in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Nei pazienti trattati con ivacaftor**, un componente di Orkambi, **sono stati segnalati capogiri**, che potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se avverte capogiri, non deve guidare veicoli né utilizzare macchinari fino alla scomparsa di questi sintomi.

**Se un bambino manifesta capogiri durante il trattamento con Orkambi**, si consiglia al bambino di non andare in bicicletta e di non svolgere altre attività che richiedono la sua piena attenzione, fino alla scomparsa dei sintomi.

## Orkambi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

### 3. Come prendere Orkambi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### Dose raccomandata

La dose raccomandata per i pazienti di 6 anni di età e oltre è due compresse alla mattina e due compresse alla sera (a distanza di 12 ore), vale a dire un totale di quattro compresse al giorno, da assumere con cibi contenenti grassi.

Esistono diversi dosaggi della compressa di Orkambi per diverse fasce d'età. Controlli (di seguito) se le è stata data la compressa giusta.

Età	Compresse	Dose	
		Mattina	Sera
da 6 a < 12 anni	Orkambi 100 mg/125 mg	2 compresse	2 compresse
12 anni e oltre	Orkambi 200 mg/125 mg	2 compresse	2 compresse

Può iniziare a prendere Orkambi in qualsiasi giorno della settimana.

**Se ha problemi moderati o gravi con la funzione del fegato**, il medico potrebbe ridurre la dose di Orkambi, perché il fegato non elimina Orkambi alla stessa velocità con cui viene eliminato nelle persone il cui fegato funziona normalmente.

- **Moderati problemi di fegato:** la dose può essere ridotta a due compresse alla mattina e una compressa alla sera
- **Gravi problemi di fegato:** la dose può essere ridotta a una compressa alla mattina e una compressa alla sera. Il medico può decidere di ridurre la frequenza di somministrazione sulla base della risposta clinica e della tollerabilità.

#### Modo di somministrazione

Orkambi è per uso orale. Ingerisca le compresse intere. Non deve masticare, rompere o dissolvere le compresse.

**Prendere Orkambi con cibi contenenti grassi** è importante per avere i giusti livelli di medicinale nell'organismo. Un pasto o uno spuntino contenente grassi deve essere consumato subito prima o subito dopo l'assunzione di Orkambi. I pasti e gli spuntini raccomandati nelle linee guida per la fibrosi cistica o i pasti raccomandati nelle linee guida nutrizionali standard contengono un'adeguata quantità di grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova. Esempi di altri cibi contenenti grassi sono:

- Formaggi, latte intero, latticini a base di latte intero
- Carne, pesce azzurro
- Avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- Barrette o bevande proteiche

#### Se prende più Orkambi di quanto deve

Chieda consiglio al medico o al farmacista. Se possibile, tenga con sé il medicinale e questo foglio illustrativo. Potrebbero comparire effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente.

### **Se dimentica di prendere Orkambi**

Prenda la dose dimenticata con cibi contenenti grassi se sono passate meno di 6 ore dall'orario previsto. In caso contrario, aspetti fino alla successiva dose prevista normalmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una compressa.

### **Se interrompe il trattamento con Orkambi**

Deve continuare ad assumere il medicinale secondo le istruzioni del medico, anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati segnalati con Orkambi e ivacaftor (uno dei principi attivi di Orkambi) da solo sono elencati di seguito e possono verificarsi con l'uso di Orkambi.

Gli **effetti indesiderati gravi** per Orkambi comprendono livelli elevati di enzimi del fegato nel sangue, danno al fegato e peggioramento di una grave malattia del fegato preesistente. Il peggioramento della funzione del fegato può essere fatale. Questi effetti indesiderati gravi hanno una frequenza non comune (possono riguardare fino a 1 persona su 100).

**Informi immediatamente il medico** se compare uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Dolore o fastidio nell'area (addominale) dello stomaco in alto a destra
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Perdita dell'appetito
- Nausea o vomito
- Confusione
- Urine scure

### **Depressione**

I segni comprendono umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo.

**Informi immediatamente il medico** se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comune** (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Tosse con espettorato
- Congestione nasale
- Fiato corto
- Mal di testa
- Dolore addominale (mal di stomaco)
- Diarrea
- Aumento dell'espettorato
- Nausea
- Raffreddore comune\*
- Capogiro\*
- Alterazione del tipo di batteri presenti nel muco\*

**Comune** (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- Oppressione al torace
- Restringimento delle vie respiratorie
- Congestione dei seni nasali\*
- Naso chiuso o naso che cola

- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Mal di gola
- Arrossamento della gola\*
- Eruzione cutanea
- Gas intestinali
- Vomito
- Aumento di un enzima nel sangue (creatinfosfochinasi ematica)
- Alti livelli di enzimi del fegato, evidenziati dall'analisi del sangue
- Mestruazioni (ciclo) irregolari o dolore mestruale
- Mal di orecchie, fastidio alle orecchie\*
- Ronzio alle orecchie\*
- Arrossamento all'interno dell'orecchio\*
- Disturbo all'orecchio interno (sensazione di vertigine o capogiro)\*
- Massa in sede mammaria\*

**Non comune** (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- Mestruazioni anomale, inclusa l'assenza di mestruazioni o mestruazioni poco frequenti, oppure sanguinamento mestruale più frequente o abbondante
- Aumento della pressione sanguigna
- Congestione dell'orecchio\*
- Infiammazione della mammella\*
- Ingrossamento della mammella nei maschi\*
- Alterazioni o dolore al capezzolo\*

\*Effetti indesiderati osservati per ivacaftor da solo.

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini**

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini sono simili a quelli segnalati negli adulti e negli adolescenti. Tuttavia, l'aumento degli enzimi del fegato nel sangue è stato osservato con maggiore frequenza nei bambini piccoli rispetto agli adulti.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Orkambi**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione/blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Orkambi

I principi attivi sono lumacaftor e ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

#### Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film e Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film:

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina; croscarmellosa sodica; ipromellosa acetato succinato; povidone (K30); sodio laurilsolfato; magnesio stearato (vedere paragrafo 2 “Orkambi contiene sodio”).
- Rivestimento della compressa: polivinile alcool; titanio diossido (E171); macrogol 3350; talco; carminio (E120); blu brillante FCF (E133); carminio d’indaco (E132).
- Inchiostro di stampa: gomma lacca; ferro ossido nero (E172); glicole propilenico; ammonio idrossido.

### Descrizione dell’aspetto di Orkambi e contenuto della confezione

#### Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film

Orkambi 100 mg/125 mg compresse rivestite con film (compresse) sono compresse rosa di forma ovale (dimensioni 14 × 7,6 × 4,9 mm) con “1V125” stampato con inchiostro nero su un lato.

Orkambi 100 mg/125 mg è disponibile in confezioni contenenti 112 compresse rivestite con film (4 confezioni da 28 compresse rivestite con film).

#### Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film

Orkambi 200 mg/125 mg compresse rivestite con film (compresse) sono compresse rosa di forma ovale (dimensioni 14 × 8,4 × 6,8 mm) con “2V125” stampato con inchiostro nero su un lato.

Orkambi 200 mg/125 mg è disponibile in confezioni multiple contenenti 112 compresse rivestite con film (4 confezioni da 28 compresse rivestite con film).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 761 7299

### Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Τηλ/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Orkambi 75 mg/94 mg granulato in bustina**  
**Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina**  
**Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina**  
lumacaftor/ivacaftor

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Orkambi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Orkambi
3. Come prendere Orkambi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Orkambi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Orkambi e a cosa serve

Orkambi contiene due principi attivi, lumacaftor e ivacaftor. È un medicinale usato per il trattamento a lungo termine della fibrosi cistica (FC), in pazienti di età pari o superiore a 1 anno, con una specifica alterazione (chiamata mutazione *F508del*) che riguarda il gene per una proteina chiamata regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR); questa proteina riveste un ruolo importante nella regolazione del flusso di muco nei polmoni. Le persone che hanno questa mutazione producono una proteina CFTR anormale. Le cellule contengono due copie del gene *CFTR*; Orkambi è usato nei pazienti in cui entrambe le copie sono interessate dalla mutazione *F508del* (omozigoti).

Lumacaftor e ivacaftor agiscono insieme per migliorare la funzione della proteina CFTR anormale. Lumacaftor aumenta la quantità di CFTR disponibile, mentre ivacaftor aiuta la proteina anormale a funzionare in modo più regolare.

#### 2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Orkambi

##### Non usi Orkambi

- se il bambino è allergico a lumacaftor, ivacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del bambino o al farmacista prima di dare Orkambi al bambino.

Orkambi non deve essere utilizzato nei pazienti **che non hanno due copie della mutazione *F508del*** nel gene *CFTR*.

Informi il medico del bambino prima di dare Orkambi al bambino se al bambino è stata diagnosticata una malattia al **fegato** o ai **reni**, perché potrebbe essere necessario modificare la dose di Orkambi.

In alcune persone trattate con Orkambi sono stati comunemente osservati valori anormali degli enzimi del fegato, negli esami del sangue. Informi il medico del bambino immediatamente, se il bambino ha uno qualsiasi di questi sintomi, che potrebbero essere un segno di problemi al fegato:

- Dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Perdita dell'appetito
- Nausea o vomito
- Urine scure
- Confusione

Il medico del bambino deve prescrivere alcuni esami del sangue per verificare la funzione del fegato del bambino prima e durante il trattamento con Orkambi, in particolare durante il primo anno.

Depressione (inclusi pensieri e comportamenti suicidari) è stata segnalata in pazienti che assumono Orkambi, con comparsa in genere entro i primi tre mesi di trattamento. Si rivolga immediatamente al medico se lei (o una persona che prende questo medicinale) manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo o pensieri di farsi del male o uccidersi, che possono essere segni di depressione.

Eventi respiratori, quali **respiro affannoso, oppressione al torace o restringimento delle vie respiratorie**, sono stati riscontrati nei pazienti all'inizio del trattamento con Orkambi, soprattutto in quelli con funzione polmonare compromessa. Se il bambino ha una funzione polmonare compromessa, il medico del bambino potrebbe tenerlo sotto più attenta osservazione all'inizio del trattamento con Orkambi.

In alcuni pazienti trattati con Orkambi, è stato osservato un **aumento della pressione sanguigna**. Durante il trattamento con Orkambi, il medico del bambino potrebbe tenere sotto osservazione la pressione sanguigna del bambino.

In alcuni bambini e adolescenti trattati con Orkambi e ivacaftor da solo (uno dei componenti di Orkambi), è stata osservata un'**anomalia del cristallino** (cataratta), senza alcun effetto sulla vista. Il medico del bambino può eseguire alcuni esami degli occhi prima e durante il trattamento con Orkambi.

Orkambi non è raccomandato nei pazienti che si sono sottoposti a **trapianto di organo**.

### **Bambini di età inferiore a 1 anno**

Non è noto se Orkambi sia sicuro ed efficace nei bambini di età inferiore a 1 anno. Pertanto, Orkambi non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 1 anno.

### **Altri medicinali e Orkambi**

Informi il medico del bambino o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico del bambino se il bambino sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- Medicinali antibiotici (usati per il trattamento delle infezioni da batteri), ad esempio: telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Medicinali anticonvulsivanti (usati per il trattamento di attacchi [crisi convulsive epilettiche]), ad esempio: fenobarbital, carbamazepina, fenitoina
- Benzodiazepine (usate per il trattamento dell'ansia o incapacità di addormentarsi [insonnia], agitazione, ecc.), ad esempio: midazolam, triazolam

- Medicinali antimicotici (usati per il trattamento delle infezioni da funghi), ad esempio: fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo
- Immunosoppressori (utilizzati dopo un trapianto di organo), ad esempio: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Medicinali a base di erbe, ad esempio: erba di S. Giovanni (Iperico - *Hypericum perforatum*)
- Medicinali antiallergici (usati per il trattamento delle allergie e/o dell'asma), ad esempio: montelukast, fexofenadina
- Medicinali antidepressivi (usati per il trattamento della depressione), ad esempio: citalopram, escitalopram, sertralina, bupropione
- Medicinali antinfiammatori (usati per il trattamento dell'infiammazione), ad esempio: ibuprofene
- Medicinali H2-antagonisti (usati per ridurre l'acidità di stomaco), ad esempio: ranitidina
- Glicosidi cardiaci (usati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata e di un anormale ritmo del cuore, chiamata fibrillazione atriale), ad esempio: digossina
- Anticoagulanti (usati per prevenire, nel sangue e nei vasi sanguigni, la formazione o l'aumento di volume dei coaguli), ad esempio: warfarin, dabigatran
- Medicinali contraccettivi (usati per la prevenzione della gravidanza): contraccettivi orali, iniettabili e impiantabili e cerotti cutanei contraccettivi, che possono comprendere etinilestradiolo, noretindrone e altri progestinici. In caso di somministrazione insieme a Orkambi, non si deve fare affidamento su questi medicinali, come metodi efficaci di contraccezione
- Medicinali corticosteroidi (usati per il trattamento dell'infiammazione): metilprednisolone, prednisone
- Medicinali inibitori della pompa protonica (usati per il trattamento della malattia da reflusso acido e delle ulcere): omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo
- Ipoglicemizzanti orali (usati per la gestione del diabete di tipo 2): repaglinide

In pazienti trattati con Orkambi, vi sono state segnalazioni di falsi positivi nelle prove di screening delle urine per il tetraidrocannabinolo (THC, un principio attivo della cannabis). Il medico del bambino potrebbe richiedere un'altra prova per verificare i risultati.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

**Nei pazienti trattati con ivacaftor**, un componente di Orkambi, **sono stati segnalati capogiri**, che potrebbero influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

**Se un bambino manifesta capogiri durante il trattamento con Orkambi**, si consiglia al bambino di non andare in bicicletta e di non svolgere altre attività che richiedano la sua piena attenzione, fino alla scomparsa dei sintomi.

#### **Orkambi contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere Orkambi**

Dia questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico del bambino. Se ha dubbi consulti il medico.

Il medico del bambino stabilirà la dose corretta da somministrare. Il bambino deve continuare a usare tutti gli altri medicinali che usa di solito, a meno che il medico del bambino non dica di interromperne l'assunzione.

### Dose raccomandata

La dose raccomandata per i pazienti di 1 anno di età e oltre è indicata nella tabella seguente. Orkambi deve essere assunto la mattina e la sera (a distanza di 12 ore), con cibi contenenti grassi.

Esistono diversi dosaggi di Orkambi sulla base dell'età e del peso del bambino. Controlli (di seguito) se al bambino è stata data la dose giusta.

Età	Peso	Prodotto	Dose	
			Mattina	Sera
da 1 a < 2 anni	da 7 kg a < 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granulato in bustina	1 bustina	1 bustina
	da 9 kg a < 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina	1 bustina	1 bustina
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina	1 bustina	1 bustina
da 2 a 5 anni	< 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina	1 bustina	1 bustina
	≥ 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina	1 bustina	1 bustina

Se il bambino ha problemi moderati o gravi con la funzione del fegato, il medico del bambino potrebbe ridurre la dose di Orkambi, perché il fegato non elimina Orkambi alla stessa velocità con cui viene eliminato nei bambini il cui fegato funziona normalmente.

- **Moderati problemi di fegato:** la dose può essere ridotta a una bustina al giorno la mattina e una bustina, a giorni alterni, la sera.
- **Gravi problemi di fegato:** la dose può essere ridotta a una bustina al giorno o con minore frequenza la mattina. Nessuna dose deve essere somministrata la sera.

### Modo di somministrazione

Orkambi è per uso orale.

Ogni bustina è esclusivamente monouso.

Può iniziare a somministrare Orkambi al bambino in qualsiasi giorno della settimana.

Come dare Orkambi granulato al bambino

- Prenda la bustina di granulato tenendo la linea tratteggiata in alto.
- Scuota delicatamente la bustina per depositarne il contenuto sul fondo.
- Strappi o tagli la bustina lungo la linea tratteggiata.
- Mescoli tutto il contenuto della bustina con un cucchiaino (5 ml) di alimenti morbidi o liquidi, idonei per l'età del bambino. Alimenti o liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Alcuni esempi di alimenti morbidi o liquidi idonei comprendono, purè di frutta o di verdura, yogurt aromatizzato, salsa di mele, acqua, latte, latte materno, formula per lattanti o succo.
- Dopo aver miscelato il prodotto, lo dia immediatamente al bambino. Se questo non è possibile, glielo dia entro un'ora da quando ha miscelato il prodotto. Controlli che la miscela venga consumata immediatamente e per intero.
- Subito prima o subito dopo la somministrazione, dia al bambino un pasto o uno spuntino contenente grassi (alcuni esempi sono forniti di seguito).

**Prendere Orkambi con cibi contenenti grassi** è importante per avere i giusti livelli di medicinale nell'organismo. I pasti e gli spuntini raccomandati nelle linee guida per la fibrosi cistica o i pasti

raccomandati nelle linee guida nutrizionali standard, contengono un'adeguata quantità di grassi. Esempi di pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova. Esempi di altri cibi contenenti grassi sono:

- Formaggi, latte materno, formula per lattanti, latte intero, latticini a base di latte intero
- Carne, pesce grasso
- Avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- Barrette o bevande proteiche

#### **Se il bambino prende più Orkambi di quanto deve**

Chieda consiglio al medico del bambino o al farmacista. Se possibile, tenga con sé il medicinale del bambino e questo foglio illustrativo. Potrebbero comparire effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente.

#### **Se dimentica di dare Orkambi al bambino**

Se sono passate meno di 6 ore dall'orario previsto, dia al bambino la dose dimenticata con cibi contenenti grassi. In caso contrario, aspetti fino alla successiva dose normalmente prevista. Non dia al bambino una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

#### **Se interrompe il trattamento del bambino con Orkambi**

Dia Orkambi al bambino per tutto il periodo raccomandato dal medico del bambino. Non interrompa il trattamento se non su indicazione del medico. Deve continuare a somministrare il medicinale secondo le istruzioni del medico, anche se il bambino si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati segnalati con Orkambi e ivacaftor (uno dei principi attivi di Orkambi) da solo, sono elencati di seguito e possono manifestarsi con l'uso di Orkambi.

Gli **effetti indesiderati gravi** per Orkambi comprendono livelli elevati di enzimi del fegato nel sangue, danno al fegato e peggioramento di una preesistente grave malattia del fegato. Il peggioramento della funzione del fegato può essere fatale. Questi effetti indesiderati gravi hanno una frequenza non comune (possono manifestarsi in fino a 1 persona su 100).

**Informi immediatamente il medico del bambino** se compare uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Dolore o fastidio (addominale) nell'area dello stomaco in alto a destra
- Ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- Perdita dell'appetito
- Nausea o vomito
- Confusione
- Urine scure

#### **Depressione**

I segni comprendono umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo.

**Informi immediatamente il medico** se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

#### **Altri effetti indesiderati**

**Molto comune** (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Tosse con espettorato
- Congestione nasale

- Respiro affannoso
- Mal di testa
- Dolore addominale (mal di stomaco)
- Diarrea
- Aumento dell'espettorato
- Nausea
- Raffreddore comune\*
- Capogiro\*
- Alterazione del tipo di batteri presenti nel muco\*

**Comune** (può manifestarsi in fino a 1 persona su 10)

- Oppressione al torace
- Restringimento delle vie respiratorie
- Congestione dei seni nasali\*
- Naso chiuso o che cola
- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Mal di gola
- Arrossamento della gola\*
- Eruzione cutanea
- Gas intestinali
- Vomito
- Aumento di un enzima nel sangue (creatinfosfochinasi ematica)
- Alti livelli di enzimi del fegato, evidenziati dall'analisi del sangue
- Mestruazioni (ciclo) irregolari o dolorose
- Dolore all'orecchio, fastidio alle orecchie\*
- Ronzio nelle orecchie\*
- Arrossamento all'interno dell'orecchio\*
- Disturbo dell'orecchio interno (sensazione di vertigine o capogiro)\*
- Massa in sede mammaria\*

**Non comune** (può manifestarsi in fino a 1 persona su 100)

- Ciclo mestruale anomalo, inclusa l'assenza di mestruazioni o mestruazioni poco frequenti, oppure sanguinamento mestruale più frequente o abbondante
- Aumento della pressione sanguigna
- Congestione dell'orecchio\*
- Infiammazione della mammella\*
- Aumento di volume della mammella nei maschi\*
- Alterazioni o dolore al capezzolo\*

\*Effetti indesiderati osservati per ivacaftor da solo.

### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini**

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini sono simili a quelli segnalati negli adulti e negli adolescenti. Tuttavia, l'aumento degli enzimi del fegato nel sangue è stato osservato con maggiore frequenza nei bambini piccoli, rispetto agli adulti.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Orkambi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione/bustina dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista del bambino come eliminare i medicinali che il bambino non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Orkambi

I principi attivi sono lumacaftor e ivacaftor.

#### Orkambi 75 mg/94 mg granulato in bustina:

Ogni bustina contiene 75 mg di lumacaftor e 94 mg di ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg granulato in bustina:

Ogni bustina contiene 100 mg di lumacaftor e 125 mg di ivacaftor.

#### Orkambi 150 mg/188 mg granulato in bustina:

Ogni bustina contiene 150 mg di lumacaftor e 188 mg di ivacaftor.

Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina; croscarmellosa sodica; ipromellosa acetato succinato; povidone (K30); sodio laurilsolfato (vedere paragrafo 2 "Orkambi contiene sodio").

### Descrizione dell'aspetto di Orkambi e contenuto della confezione

Orkambi granulato è di colore da bianco a biancastro.

Il granulato è fornito in bustine.

Confezione da 56 bustine (contiene 4 singole custodie da 14 bustine ciascuna).

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda  
Tel: +353 (0) 1 761 7299

### Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Τηλ/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per lumacaftor/ivacaftor, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sul rischio di comparsa di depressione ed eventi correlati, derivanti da segnalazioni spontanee durante la sorveglianza post-marketing, inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale e *de-challenge* e *re-challenge* positivi, e nel contesto degli aggiornamenti introdotti nelle informazioni sul medicinale per ELX/TEZ/IVA, IVA/TEZ e IVA in monoterapia, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra LUM/IVAc e la depressione sia quanto meno una ragionevole possibilità.

In considerazione dei dati disponibili sull'allattamento derivanti dalla letteratura, è giustificato un aggiornamento del paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'allattamento.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti lumacaftor/ivacaftor debbano essere modificate di conseguenza.

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali e i motivi per la raccomandazione del PRAC.

## Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su lumacaftor/ivacaftor il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) lumacaftor/ivacaftor sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.