

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ORKAMBI de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para ORKAMBI

Comprimidos de ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) para uso oral

Aprobación inicial de EE. UU.: 2015

-----CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1)	09/2016
Posología y forma de administración (2)	09/2016
Advertencias y precauciones (5)	01/2018

-----INDICACIONES Y USO-----

ORKAMBI es una combinación de lumacaftor e ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR), indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 6 años que son homocigotos para la mutación F508del del gen CFTR. En caso de desconocerse el genotipo de un paciente, debe efectuarse un análisis mutacional de la FQ autorizado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. para detectar la presencia de la mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR. (1)

Limitaciones de uso:

No se estableció la eficacia y la seguridad de ORKAMBI en otros pacientes con FQ que no sean homocigotos para la mutación F508del. (1)

-----POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Adultos y pacientes pediátricos a partir de 12 años: dos comprimidos (cada uno contiene 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) que deben tomarse de forma oral cada 12 horas.(2.1)
- Pacientes pediátricos de 6 a 11 años: dos comprimidos (cada uno contiene 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) que deben tomarse de forma oral cada 12 horas. (2.1)
- Reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. (2.2, 8.6, 12.3)
- Cuando se comience el tratamiento con ORKAMBI en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de ORKAMBI para la primera semana de tratamiento. (2.3, 7.1, 12.3)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

- Comprimidos: 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor; 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

- Ninguna. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada: ORKAMBI debe utilizarse con precaución en estos pacientes y solo si se espera que los beneficios compensen los riesgos. Si ORKAMBI se utiliza en estos pacientes, estos deben ser controlados cuidadosamente después de comenzar el tratamiento y la dosis debe reducirse. Se ha informado descompensación de la función hepática, incluso, insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente. (2.2, 5.1, 6.1)

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información sobre la dosis en adultos y niños a partir de 6 años
- 2.2 Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática
- 2.3 Ajuste de dosis para pacientes que reciben inhibidores de CYP3A

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada
- 5.2 Eventos relacionados con el hígado
- 5.3 Eventos respiratorios
- 5.4 Efecto sobre la presión arterial
- 5.5 Interacciones medicamentosas
- 5.6 Cataratas

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Inhibidores de CYP3A
- 7.2 Inductores de CYP3A
- 7.3 Sustratos de CYP3A
- 7.4 Sustratos de CYP2B6 y CYP2C
- 7.5 Dígoxina y otros sustratos de P-gp

- Eventos relacionados con el hígado: Se observaron elevaciones de las transaminasas (ALT/AST) en algunos casos asociados con bilirrubina elevada. Mida las transaminasas séricas y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con ORKAMBI, cada 3 meses, durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de ese momento. En los pacientes con historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar controlar con más frecuencia. Interrumpa la dosis en pacientes con ALT o AST >5 x límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) o ALT o AST >3 x ULN con bilirrubina >2 x ULN. Después de la resolución, considere los beneficios y los riesgos de reanudar la dosis. (5.2, 6.1)
- Eventos respiratorios: Se observó, con más frecuencia, malestar en el pecho, disnea y respiración anormal durante el comienzo del tratamiento con ORKAMBI. La experiencia clínica en pacientes con un porcentaje de FEV₁ previsto (ppFEV₁) <40 es limitado y se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo de la terapia. (5.3, 6.1)
- Presión arterial: Se ha observado un aumento en la presión arterial en algunos pacientes. Controle periódicamente la presión arterial en todos los pacientes. (5.4, 6.1)
- Interacciones medicamentosas: El uso con sustratos de CYP3A sensibles o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico reducido puede disminuir la exposición sistémica de los productos medicinales y no se recomienda la administración conjunta. Los anticonceptivos hormonales no deben considerarse un método anticonceptivo efectivo y su uso se asocia a un aumento de las reacciones adversas relacionadas con la menstruación. El uso con inductores potentes de CYP3A puede disminuir la exposición de ivacaftor, lo que puede disminuir su efectividad; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta. (5.5, 6.1, 7, 12.3)
- Cataratas: Se informaron opacidades del cristalino no congénitas/cataratas en pacientes pediátricos tratados con ORKAMBI e ivacaftor, un componente de ORKAMBI. Se recomiendan exámenes al inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con ORKAMBI. (5.6)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más comunes a ORKAMBI (que ocurren en ≥5 % de los pacientes con FQ homocigotos para la mutación F508del del gen CFTR) fueron disnea, nasofaringitis, náuseas, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, fatiga, respiración anormal, aumento de la creatinofosfoquinasa en sangre, erupción, flatulencia, rinorrea, gripe. (6.1)

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Vertex Pharmaceuticals Incorporated al 1-877-634-8789 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

Consulte la ficha técnica completa para obtener una lista completa. (2.3, 7, 12.3)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y etiquetamiento de pacientes aprobado por la FDA.

Revisado: 01/2018

- 7.6 Antialérgicos y corticosteroides sistémicos
 - 7.7 Antibióticos
 - 7.8 Antifúngicos
 - 7.9 Antiinflamatorios
 - 7.10 Antidepresivos
 - 7.11 Anticonceptivos hormonales
 - 7.12 Hipoglucemiantes orales
 - 7.13 Inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H₂, antiácidos
 - 7.14 Warfarina
 - 7.15 Medicamentos concomitantes que no necesitan ajuste de dosis
- ### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Insuficiencia hepática
 - 8.7 Insuficiencia renal
 - 8.8 Pacientes con disfunción pulmonar grave
 - 8.9 Pacientes luego de un trasplante de órganos
- ### 10 SOBREDOSIFICACIÓN
- ### 11 DESCRIPCIÓN
- ### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción

- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 CÓMO SE PRESENTA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**
- Enfermedad hepática avanzada
- Anormalidades en la función y los exámenes hepáticos

- Eventos respiratorios
- Efecto sobre la presión arterial
- Interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A
- Uso en pacientes con insuficiencia hepática
- Administración
- Cataratas
- *Las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa no se enumeran.

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ORKAMBI es una combinación de lumacaftor e ivacaftor para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 6 años que son homocigotos para la mutación F508del del gen CFTR. Si el genotipo del paciente es desconocido, se debe utilizar un examen de mutación de la FQ aprobado por la FDA para detectar la presencia de la mutación F508del en ambos alelos del gen CFTR.

Limitaciones de uso

No se estableció la eficacia y la seguridad de ORKAMBI en otros pacientes con FQ que no sean homocigotos para la mutación F508del.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información sobre la dosis en adultos y niños a partir de 6 años

Edad	Dosis de ORKAMBI	Dosis diaria total
6 a 11 años	Se deben tomar dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas con alimentos con contenido graso.	400 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor
A partir de 12 años	Se deben tomar dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas con alimentos con contenido graso.	800 mg de lumacaftor/500 mg de ivacaftor

Ejemplos de alimentos con contenido graso adecuados incluyen huevos, aguacate, nuez, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogurt), etc. Si el paciente olvida una dosis y recuerda tomarla dentro de las 6 horas, el paciente debe tomar la dosis con alimentos con contenido graso. Si transcurren más de 6 horas después del horario habitual de la toma de la dosis, el paciente debe saltar esa dosis y reiniciar el cronograma habitual para la siguiente dosis. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada [ver *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.2 Ajuste de dosis para pacientes con disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Escala Child-Pugh clase A). Se recomienda reducir la dosis a 2 comprimidos por la mañana y 1 por la noche para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Escala Child-Pugh clase B).

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Escala Child-Pugh clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, use con precaución con una dosis máxima de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche o menos en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento [ver *Uso en poblaciones específicas (8.6)*, *Farmacología clínica (12.3)* e *Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

2.3 Ajuste de dosis para pacientes que toman inhibidores de CYP3A

No se necesita ajustar la dosis cuando se comienza un tratamiento con inhibidores de CYP3A en pacientes que ya están tomando ORKAMBI. Sin embargo, cuando se comienza el tratamiento con ORKAMBI en pacientes que actualmente toman inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol), reducir la dosis de ORKAMBI a 1 comprimido diario durante la primera semana de tratamiento. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe ORKAMBI por más de 1 semana y luego se reinicia al mismo tiempo que se toman inhibidores potentes de CYP3A, los pacientes deben reducir la dosis de ORKAMBI a 1 comprimido diario durante la primera semana del reinicio del tratamiento. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor presentados en comprimidos rosados, ovalados, recubiertos con una película, de combinación en dosis fija que contienen 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene impreso los caracteres "1V125" en tinta negra de un lado y del otro lado es simple.

Comprimidos: 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor presentados en comprimidos rosados, ovalados, recubiertos con una película, de combinación en dosis fija que contienen 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. Cada comprimido tiene impreso los caracteres "2V125" en tinta negra de un lado y del otro lado es simple.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada:

Se ha informado un deterioro de la función hepática, incluso, encefalopatía hepática, en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se ha informado descompensación de la función hepática, incluso, insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente, mientras recibían ORKAMBI. Utilizar ORKAMBI con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada, solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si ORKAMBI se utiliza en estos pacientes, estos deben ser controlados cuidadosamente después de comenzar el tratamiento y la dosis debe reducirse [ver *Posología y forma de administración (2.2)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

5.2 Eventos relacionados con el hígado

Se informaron reacciones adversas graves relacionadas con transaminasas elevadas en pacientes con FQ que recibían ORKAMBI. En algunos casos, estas elevaciones se asociaron con elevaciones concomitantes en la bilirrubina sérica total.

Se recomienda que se evalúe ALT, AST y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con ORKAMBI, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente en adelante. Para pacientes con historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar controlar con más frecuencia. Los pacientes que desarrollan un aumento de ALT, AST o bilirrubina deben ser controlados cuidadosamente hasta que las anomalías se resuelvan.

Se debe interrumpir la dosificación en pacientes con ALT o AST mayor a 5 x del límite superior de la normalidad (ULN) cuando no se asocie con bilirrubina elevada. También se debe interrumpir la dosificación en pacientes con elevaciones de ALT o AST mayores a 3 x del ULN cuando se asocie con elevaciones de bilirrubina mayores a 2 x del ULN. Después de la resolución de las elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reiniciar la dosificación [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

5.3 Eventos respiratorios

Se observaron eventos respiratorios (por ejemplo, malestar en el pecho, disnea y respiración anormal) con más frecuencia en pacientes durante el comienzo del tratamiento con ORKAMBI en comparación con aquellos que recibieron placebo. Estos eventos produjeron la interrupción del fármaco y pueden ser graves, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (porcentaje de FEV₁ previsto <40). La experiencia clínica en pacientes con ppFEV₁ <40 es limitada y se recomienda un control adicional en estos pacientes durante el comienzo de la terapia [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

5.4 Efecto en la presión arterial

Se ha observado aumento de la presión arterial en algunos pacientes tratados con ORKAMBI. La presión arterial se debe controlar de forma periódica en todos los pacientes tratados con ORKAMBI [ver *Reacciones adversas* (6.1)].

5.5 Interacciones medicamentosas

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. La administración de ORKAMBI puede reducir la exposición sistémica de productos medicinales que son sustratos de CYP3A, que pueden reducir el efecto terapéutico. No se recomienda la administración conjunta con sustratos de CYP3A sensibles o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico reducido.

ORKAMBI puede reducir considerablemente la exposición de los anticonceptivos hormonales, reduciendo su efectividad y aumentando la incidencia de reacciones adversas asociadas a la menstruación, como por ejemplo, amenorrea, dismenorrea, menorragia, irregularidad menstrual (27 % en mujeres que utilizaban anticonceptivos hormonales en comparación con 3 % en mujeres que no utilizaban anticonceptivos hormonales). Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables no deben considerarse un método anticonceptivo efectivo cuando se administran conjuntamente con ORKAMBI [ver *Reacciones adversas* (6.1), *Interacciones medicamentosas* (7.3, 7.11) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Inductores potentes de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. El uso de ORKAMBI con inductores potentes de CYP3A, como la rifampicina, reduce significativamente la exposición de ivacaftor, que puede disminuir la efectividad terapéutica de ORKAMBI. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) [ver *Interacciones medicamentosas* (7.2) y *Farmacología clínica* (12.3)].

5.6 Cataratas

Se informaron casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos tratados con ORKAMBI e ivacaftor, un componente de ORKAMBI. Si bien estaban presentes otros factores de riesgo en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a radiación), no puede excluirse un posible riesgo atribuible al ivacaftor [ver *Toxicología no clínica* (8.4)]. Se recomiendan exámenes oftalmológicos de inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos que comiencen el tratamiento con ORKAMBI.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se tratan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada [ver *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Eventos relacionados con el hígado [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Eventos respiratorios [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Efecto sobre la presión arterial [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y puede que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

El perfil de seguridad general de ORKAMBI se basa en los datos combinados obtenidos de 1108 pacientes con FQ a partir de 12 años que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR y que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio en 2 ensayos clínicos en fase 3 doble ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (ensayos 1 y 2). De los 1108 pacientes, 49 % eran de sexo femenino y 99 % eran caucásicos, 369 pacientes recibieron ORKAMBI cada 12 horas y 370 recibieron placebo. Se obtuvieron datos adicionales de seguridad de 58 pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad, homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, de un ensayo de seguridad en fase 3 multicéntrico a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3).

La proporción de pacientes que interrumpieron el medicamento de estudio en forma prematura debido a eventos adversos fue el 5 % de los pacientes tratados con ORKAMBI y el 2 % de los pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas graves, ya sea que fueran consideradas relacionadas o no con el fármaco por los investigadores, que ocurrieron con más frecuencia en los pacientes tratados con ORKAMBI incluyen neumonía, hemoptisis, tos, aumento de la creatinofosfoquinasa en sangre y elevaciones de las transaminasas. Estas ocurrieron en el 1 % o menos de los pacientes.

En la Tabla 2, se muestran reacciones adversas que ocurren en ≥5 % de los pacientes a partir de 12 años de edad con FQ tratados con ORKAMBI que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR que también ocurren en una tasa mayor en pacientes que recibieron placebo en los dos ensayos doble ciego, controlados con placebo.

Tabla 2: Incidencia de reacciones farmacológicas adversas en ≥ 5 % de los pacientes a partir de 12 años de edad tratados con ORKAMBI que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR en 2 ensayos clínicos en fase 3 controlados con placebo de 24 semanas de duración		
Reacciones adversas (Término preferido)	ORKAMBI N=369 (%)	Placebo N=370 (%)
Disnea	48 (13)	29 (8)
Nasofaringitis	48 (13)	40 (11)
Náuseas	46 (13)	28 (8)
Diarrea	45 (12)	31 (8)
Infección del tracto respiratorio superior	37 (10)	20 (5)
Fatiga	34 (9)	29 (8)
Respiración anormal	32 (9)	22 (6)
Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	27 (7)	20 (5)
Erupción	25 (7)	7 (2)
Flatulencias	24 (7)	11 (3)
Rinorrea	21 (6)	15 (4)
Gripe	19 (5)	8 (2)

El perfil de seguridad de dos ensayos pediátricos llevados a cabo en pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad, homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, un ensayo de seguridad en fase 3 multicéntrico a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3) y un ensayo clínico en fase 3 controlado con placebo de 24 semanas de duración (Ensayo 4), llevado a cabo en 204 pacientes (103 recibieron lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas, y 101 pacientes recibieron placebo), fue similar al observado en los Ensayos 1 y 2.

Las reacciones adversas que no se describen en la Tabla 2 y que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor con una incidencia de ≥ 3 % más alta que el placebo incluyeron: tos productiva (17.5 % contra 5.9 %), congestión nasal (16.5 % contra 7.9 %), dolor de cabeza (12.6 % contra 8.9 %), dolor abdominal superior (12.6 % contra 6.9 %) y aumento de esputo (10.7 % contra 2.0 %).

Se proporciona a continuación información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas ocurridas en estos ensayos.

Descripción de reacciones farmacológicas adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con el hígado

En los ensayos 1 y 2, la incidencia de niveles máximos de transaminasa (ALT o AST) >8 , >5 , y aumentos de ULN >3 x fue similar entre pacientes tratados con ORKAMBI y aquellos que recibieron placebo. Tres pacientes que recibieron ORKAMBI tuvieron reacciones adversas graves relacionadas con el hígado, entre las que se incluye 2 que se informaron como elevaciones de transaminasa y 1 como encefalopatía hepática, comparada a ninguna en el grupo de placebo. De estos tres, uno tenía transaminasas elevadas (>3 x ULN) asociada con elevación de bilirrubina >2 x ULN. Después de la suspensión o interrupción de ORKAMBI, las transaminasas disminuyeron a <3 x ULN.

Entre 6 pacientes con cirrosis y/o hipertensión portal preexistentes que recibieron ORKAMBI, se observó un deterioro de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días del comienzo de la dosificación y se solucionó después de interrumpir ORKAMBI [ver Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)].

Durante el ensayo clínico en fase 3 a rótulo abierto de 24 semanas de duración llevado a cabo en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (Ensayo 3), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8 , >5 y >3 x ULN fue de 5 %, 9 % y 19 %. Ningún paciente presentó niveles totales de bilirrubina >2 x ULN. Las dosis de lumacaftor/ivacaftor se mantuvieron o reanudaron satisfactoriamente después de su interrupción en todos los pacientes con elevaciones de las transaminasas, excepto en un paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el ensayo clínico en fase 3 controlado con placebo de 24 semanas de duración, llevado a cabo en 204 pacientes de 6 a 11 años de edad (Ensayo 4), la incidencia de niveles máximos de transaminasa (ALT o AST) >8 , >5 y >3 x ULN fue de 1 %, 5 % y 13 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, y 2 %, 3 % y 8 % en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó niveles totales de bilirrubina >2 x ULN. Dos pacientes del grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes del grupo de placebo interrumpieron el tratamiento de forma permanente debido a elevaciones de las transaminasas.

Reacciones adversas respiratorias

En los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas con síntomas respiratorios (por ejemplo, malestar en el pecho, disnea y respiración anormal) fue más común en los pacientes tratados con ORKAMBI (22 %) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (14 %). La incidencia de estas reacciones adversas fue más común en pacientes tratados con ORKAMBI que tenían valores FEV₁ más bajos antes del tratamiento. En pacientes tratados con ORKAMBI, la mayoría de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Durante un ensayo clínico en fase 3b a rótulo abierto de 24 semanas de duración, llevado a cabo en 46 pacientes a partir de 12 años (Ensayo 5) con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁ <40) [media de ppFEV₁ de 29.1 en el inicio (rango: 18.3 a 42.0)], la incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios fue del 65 %. [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Durante el ensayo clínico en fase 3 a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3) llevado a cabo en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (media de ppFEV₁ de 91.4 en el inicio), la incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios fue del 3 % (2/58).

Durante el ensayo clínico en fase 3 controlado con placebo de 24 semanas de duración (Ensayo 4), llevado a cabo en pacientes de 6 a 11 años de edad (media de ppFEV₁ 89,8 en el inicio [rango: 48,6 a 119,6]), la incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios fue del 11 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 9 % en los pacientes¹ tratados con placebo. Se observó una disminución en el ppFEV₁ al inicio del tratamiento durante las evaluaciones por espirometría en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto desde el momento previo a la dosis observado entre las 4 y 6 horas posteriores a la dosis fue -7.7 el Día 1 y -1.3 el Día 15 en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la Semana 16.

Anomalías menstruales

En los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas combinadas relacionadas con anomalías menstruales (por ejemplo, amenorrea, dismenorrea, menorragia, irregularidad menstrual) fue más común en pacientes de sexo femenino tratadas con ORKAMBI (10 %) en comparación con el placebo (2 %). Estos eventos ocurrieron con más frecuencia en el subgrupo de pacientes femeninas tratadas con ORKAMBI que utilizaban anticonceptivos hormonales (27 %) en comparación con aquellas que no utilizaban anticonceptivos hormonales (3 %) [ver *Advertencias y precauciones (5.5) e Interacciones medicamentosas (7.11)*].

Aumento de la presión arterial

En los Ensayos 1 y 2, las reacciones adversas relacionadas con un aumento en la presión arterial (por ejemplo, hipertensión, aumento de la presión arterial) se reportaron en el 1.1% (4/369) de los pacientes tratados con ORKAMBI y en ningún paciente que recibió placebo.

La proporción de pacientes que experimentaron un valor de presión arterial sistólica >140 mmHg o de presión arterial diastólica >90 mmHg en, al menos, dos ocasiones fue del 3.6 % y del 2.2 % en pacientes tratados con ORKAMBI, respectivamente, en comparación con 1.6 % y 0.5 % en pacientes que recibieron placebo [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Dado que las reacciones posteriores a la comercialización se informan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de descompensación de la función hepática, incluso, insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente y que recibieron tratamiento con ORKAMBI [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de otros medicamentos de afectar a lumacaftor/ivacaftor

7.1 Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, no impactó en la exposición de lumacaftor, pero aumentó la exposición de ivacaftor 4.3 veces. Debido al efecto de inducción de lumacaftor en CYP3A, no se espera que la exposición neta en estado estacionario de ivacaftor exceda a aquella cuando se da en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas (la dosis aprobada de monoterapia con ivacaftor). Por lo tanto, no se necesita ajustar la dosis cuando se comienza un tratamiento con inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente están tomando ORKAMBI. Sin embargo, cuando se comienza el tratamiento con ORKAMBI en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis de ORKAMBI a 1 comprimido diario (dosis diaria total de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes a partir de 12 años de edad; dosis diaria total de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años de edad) durante la primera semana de tratamiento para permitir el efecto de inducción en estado estacionario de lumacaftor. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada [ver *Posología y forma de administración (2.3)*].

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol, y voriconazol
- telitromicina, claritromicina.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se utiliza con inhibidores moderados o débiles de CYP3A.

7.2 Inductores de CYP3A

La administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo efectos mínimos en la exposición de lumacaftor, pero disminuyó la exposición de ivacaftor (ABC) un 57 %. Esto puede reducir la efectividad de ORKAMBI. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A, como por ejemplo rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) [ver *Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología clínica (12.3)*].

No se recomienda ajustar la dosis cuando se utiliza con inductores moderados o débiles de CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor de afectar a otros medicamentos

7.3 Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato de CYP3A susceptible, disminuyó la exposición de ivacaftor aproximadamente un 80 %. La administración de ORKAMBI puede reducir la exposición sistémica de productos medicinales que son sustratos de CYP3A, por lo tanto, reduciendo el efecto terapéutico del producto medicinal.

No se recomienda la administración conjunta de ORKAMBI con sustratos de CYP3A susceptibles o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico reducido [ver *Advertencias y precauciones (5.5) y Farmacología clínica (12.3)*], como por ejemplo:

- **Benzodiazepinas:** midazolam, triazolam (considerar una alternativa a estos benzodiazepinas).
- **Inmunosupresores:** ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus (evitar el uso de ORKAMBI).

7.4 Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios *in vitro* sugieren que lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. También se ha observado la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*. Además, los estudios *in vitro* sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de ORKAMBI con sustratos CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 puede alterar la exposición de estos sustratos.

7.5 Digoxina y otros sustratos de P-gp

En base a resultados *in vitro* que mostraron inhibición de P-gp y activación del receptor X de pregnano (PXR), lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de ORKAMBI con sustratos de P-gp puede alterar la exposición de estos sustratos.

Controle la concentración sérica de digoxina y títule la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.

7.6 Antialérgicos y corticosteroides sistémicos

ORKAMBI puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia. No se recomienda ajustar la dosis para montelukast. Utilice el control clínico adecuado, según sea razonable, cuando se administre conjuntamente con ORKAMBI.

El uso concomitante de ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad de prednisona y metilprednisolona. Puede ser requerida una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado.

7.7 Antibióticos

El uso concomitante de ORKAMBI puede disminuir la exposición de la claritromicina, eritromicina y telitromicina, lo que puede reducir la efectividad de estos antibióticos. Considerar una alternativa para estos antibióticos, como por ejemplo ciprofloxacino, azitromicina y levofloxacino.

7.8 Antifúngicos

El uso concomitante de ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad del itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol. No se recomienda el uso concomitante de ORKAMBI con estos antifúngicos. Controlar a los pacientes de cerca para detectar infecciones fúngicas progresivas si se necesitan estos fármacos. Considerar una alternativa como el fluconazol.

7.9 Antiinflamatorios

El uso concomitante de ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad del ibuprofeno. Puede ser requerida una dosis más alta de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado.

7.10 Antidepresivos

El uso concomitante de ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad del citalopram, escitalopram y de la sertralina. Puede ser requerida una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado.

7.11 Anticonceptivos hormonales

ORKAMBI puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, reduciendo su efectividad. No se debe confiar en los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables como un método eficaz de anticoncepción, cuando se administran conjuntamente con ORKAMBI.

El uso concomitante de ORKAMBI con anticonceptivos hormonales aumentó los eventos de anomalías menstruales [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. Evitar el uso concomitante, a menos que el beneficio supere los riesgos.

7.12 Hipoglucemiantes orales

El uso concomitante de ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad de la repaglinida y puede alterar la exposición de la sulfonilurea. Puede ser requerido un ajuste de la dosis para obtener el efecto clínico deseado. No se recomienda ajustar la dosis para la metformina.

7.13 Inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H₂, antiácidos

ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones, como por ejemplo omeprazol, esomeprazol y lansoprazol, y puede alterar la exposición de la ranitidina. Puede ser requerido un ajuste de la dosis para obtener el efecto clínico deseado. No se recomienda ajustar la dosis para antiácidos de carbonato de calcio.

7.14 Warfarina

ORKAMBI puede alterar la exposición de la warfarina. Controlar la proporción normalizada internacional (international normalized ratio, INR) cuando se requiere administrar la warfarina conjuntamente con ORKAMBI.

7.15 Fármacos concomitantes que no necesitan ajuste de dosis

No se recomienda ajustar de dosis de ORKAMBI o medicamento concomitante cuando ORKAMBI se administra con los siguientes: azitromicina, aztreonam, budesónida, ceftazidima, cetirizina, ciprofloxacina, colistimetato, colistina, dornasa alfa, fluticasona, ipratropio, levofloxacino, pancreatina, pancrelipasa, salbutamol, salmeterol, sulfametoxazol y trimetoprima, tiotropio y tobramicina. En base al metabolismo y vía de eliminación, no se espera que ORKAMBI impacte en la exposición de estos fármacos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Hay datos humanos limitados e incompletos de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización sobre el uso de ORKAMBI o sus componentes individuales, lumacaftor o ivacaftor, en mujeres embarazadas, para informar un riesgo asociado con el fármaco. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de lumacaftor en ratas o conejos preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad o efectos adversos sobre el desarrollo fetal en dosis que produjeron exposiciones maternas hasta aproximadamente 8 (ratas) y 5 (conejos) veces la exposición a la máxima dosis humana recomendada (MRHD). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejos preñadas durante la organogénesis no demostró teratogenicidad o efectos adversos sobre el desarrollo fetal en dosis que produjeron exposiciones maternas hasta aproximadamente 7 (ratas) y 45 (conejos) veces la exposición en la MRHD. No se observaron efectos de desarrollo luego de la administración oral de lumacaftor o ivacaftor a ratas preñadas desde la organogénesis hasta la lactancia en dosis que produjeron exposiciones maternas aproximadamente 8 y 5 veces las exposiciones en la MRHD, respectivamente (ver *Datos*). No existen estudios sobre la reproducción en animales con la administración concomitante de lumacaftor e ivacaftor.

Se desconoce el riesgo de base de las principales anomalías congénitas y de los abortos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de las principales anomalías congénitas y de los abortos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos sobre animales

Lumacaftor

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas preñadas con dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 17, lumacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia a exposiciones hasta 8 veces la MRHD (sobre una base de ABC a en una dosis maternal oral de 2000 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario en conejos preñados con dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 19, lumacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia en exposiciones 5 veces la MRHD (según los valores de ABC en dosis maternas orales de hasta 200 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas hembras preñadas con dosis desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, lumacaftor no tuvo efectos sobre la entrega o crecimiento y desarrollo de retoños a exposiciones hasta 8 veces la MRHD (sobre una base de ABC a dosis maternas orales de hasta 1000 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de lumacaftor en ratas y conejas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio de desarrollo embrionario en ratas preñadas con dosis durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 17, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó la supervivencia fetal hasta 7 veces la MRHD (según los valores de ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternas orales de 200 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo embrionario en conejos preñados durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7-19, ivacaftor no fue teratogénico y no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia en exposiciones hasta 45 veces la MRHD (en base a ABC de ivacaftor en dosis maternas orales de 100 mg/kg/día). En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas hembras preñadas a las que se administraron dosis desde el día de gestación 7 hasta el día de lactancia 20, ivacaftor no tuvo efectos en la entrega o crecimiento y desarrollo de retoños a exposiciones de hasta 5 veces la MRHD (en base a ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos a dosis orales maternas de hasta 100 mg/kg/día). Se observaron pesos corporales fetales reducidos a una dosis tóxica maternal que produjo exposiciones 7 veces la MRHD (en base a los ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos a una dosis oral maternal de 200 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información acerca de la presencia de lumacaftor o ivacaftor en leche humana, los efectos sobre el infante amamantado o los efectos sobre la producción de leche. Lumacaftor e ivacaftor se excretan en la leche de ratas lactantes; sin embargo, debido a las diferencias específicas en la especie en la fisiología de lactancia, los datos de lactancia animal pueden no predecir en forma confiable los niveles en la leche humana (*ver los Datos*). Los beneficios de desarrollo y de salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de ORKAMBI y cualquier efecto potencial adverso sobre el niño amamantado de ORKAMBI o desde la condición maternal subyacente

Datos

Lumacaftor

La excreción lacteal de lumacaftor en ratas fue demostrada luego de una única dosis oral (100 mg/kg) de ¹⁴C-lumacaftor administrado de 9 a 11 días posparto a madres lactantes (hembras). Los valores de exposición (AUC_{0-24h}) para lumacaftor en la leche fueron de aproximadamente 40 % de niveles de plasma.

Ivacaftor

La excreción láctea de ivacaftor en ratas fue demostrada luego de una única dosis oral (100 mg/kg) de ¹⁴C-ivacaftor administrada de 9 a 10 días posparto a madres lactantes (hembras). Los valores de exposición (AUC_{0-24h}) para ivacaftor en la leche fueron aproximadamente 1.5 veces mayor que los niveles de plasma.

8.3 Hembras y machos con potencial reproductivo

ORKAMBI puede disminuir la exposición de anticoncepción hormonal, reduciendo la efectividad. No se debe confiar en anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables como método eficaz de anticoncepción cuando se coadministra con ORKAMBI [*ver Advertencias y precauciones (5.5) e Interacciones medicamentosas (7.11)*].

8.4 Uso pediátrico

La eficacia de ORKAMBI en niños de 6 a 11 años de edad ha sido extrapolada de la eficacia en pacientes a partir de 12 años homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, con el respaldo de análisis farmacocinéticos poblacionales que indican niveles similares de exposición al fármaco en pacientes a partir de 12 años y en niños de 6 a 11 años [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

Se obtuvieron datos adicionales de seguridad de un ensayo clínico en fase 3 a rólulo abierto de 24 semanas de duración, llevado a cabo en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad, edad media de 9 años (Ensayo 3) y en un ensayo clínico en fase 3 controlado con placebo de 24 semanas de duración, llevado a cabo en 204 pacientes de 6 a 11 años de edad (Ensayo 4). El Ensayo 3 evaluó sujetos con un ppFEV₁ en la selección de ≥ 40 [media de ppFEV₁ de 91.4 en el inicio (rango: 55 a 122.7)]. El Ensayo 4 evaluó sujetos con un ppFEV₁ en la selección de ≥ 70 [media de ppFEV₁ de 89.8 en el inicio (rango: 48.6 a 119.6)]. El perfil de seguridad de ORKAMBI en niños de 6 a 11 años fue similar al de los pacientes a partir de 12 años [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

En el Ensayo 3, la espirometría (ppFEV₁) se evaluó como criterio de valoración de seguridad planificado. La media de cambio absoluto intragrupo en el ppFEV₁ en términos de LS desde el inicio a la Semana 24 fue de 2.5 puntos porcentuales. El ppFEV₁ también se evaluó en la visita de seguimiento de seguridad de la Semana 26 (después de una suspensión planificada). La media de cambio absoluto intragrupo en el ppFEV₁ en términos de LS desde la Semana 24 a la Semana 26 fue de 3.2 puntos porcentuales.

No se estableció la seguridad y la eficacia de ORKAMBI en pacientes con FQ menores de 6 años. Se han reportado casos de opacidades del lente no congénitas en pacientes pediátricos tratados con ORKAMBI e ivacaftor, un componente de ORKAMBI. Aunque se presentaron otros riesgos en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no puede excluirse un posible riesgo atribuible a ivacaftor [*ver Advertencias y precauciones (5.6)*].

Datos de toxicidad en animales jóvenes

En un estudio toxicológico juvenil en el que ivacaftor fue administrado a ratas desde los días posnatales 7 a 35, se observaron cataratas en todos los niveles de la dosis, que van de 0.3 a 2 veces la MRHD (en base a los ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos en dosis orales de 10-50 mg/kg/día). Este descubrimiento no ha sido observado en animales de más edad.

8.5 Uso geriátrico

La FQ es mayormente una enfermedad de niños y adultos jóvenes. Los ensayos clínicos de ORKAMBI no incluían una cantidad suficiente de pacientes de 65 años de edad o mayores para determinar si responden de forma diferente a pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve (Escala Child-Pugh clase A). Se recomienda reducir la dosis a 2 comprimidos por la mañana y 1 por la noche en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Escala Child-Pugh clase B).

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Escala Child-Pugh clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, usar con precaución con una dosis máxima de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche o menos en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento [*ver Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)*].

8.7 Insuficiencia renal

No se estudió ORKAMBI en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se recomienda ser cuidadoso mientras utiliza ORKAMBI en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor o igual a 30 mL/min) o con enfermedad renal terminal.

8.8 Pacientes con disfunción pulmonar grave

Los ensayos en fase 3 (Ensayos 1 y 2) incluían 29 pacientes que recibían ORKAMBI con ppFEV₁ <40 en el inicio. El efecto del tratamiento en este subgrupo fue comparable con lo observado en pacientes con ppFEV₁ ≥40.

8.9 Pacientes luego del trasplante de órganos

ORKAMBI no ha sido estudiado en pacientes con FC que se han sometido a un trasplante de órganos. El uso en pacientes trasplantados no se recomienda debido a las interacciones potenciales entre fármacos [ver *Interacciones medicamentosas (7.3)*].

10 SOBREDOSIFICACIÓN

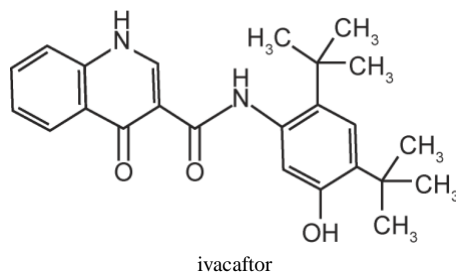
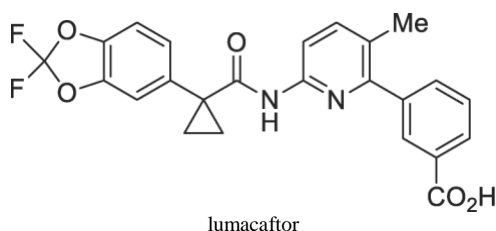
No ha habido informes de sobredosis con ORKAMBI.

La dosis más alta repetida fue 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas administrada a 49 sujetos sanos por 7 días en un ensayo que evaluaba el efecto de ORKAMBI en electrocardiogramas (ECG). Se informaron eventos adversos en un aumento de la incidencia de ≥5 % en comparación con un período de dosis de 600 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor y placebo que incluyen: cefaleas (29 %), aumento de las transaminasas (18 %) y erupción generalizada (10 %).

No hay disponible un antídoto específico para la sobredosificación con ORKAMBI. El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas generales complementarias que incluyen controlar los signos vitales y observar el estado clínico del paciente.

11 DESCRIPCIÓN

Los ingredientes activos en los comprimidos de ORKAMBI son lumacaftor, que tiene el siguiente nombre químico: 3-[6-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)ciclopropil]carbonilo}amino)-3-metilpiridina-2-yl]ácido benzoico e ivacaftor, un potenciador de CFTR, que tiene el siguiente nombre químico: N-(2,4-di-tert-butil-5-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. La fórmula molecular de lumacaftor es C₂₄H₁₈F₂N₂O₅ y la de ivacaftor es C₂₄H₂₈N₂O₃. Los pesos moleculares de lumacaftor y de ivacaftor son 452.41 y 392.49, respectivamente. Las fórmulas estructurales son:



El lumacaftor es un polvo de color blanco a blancuzco que es prácticamente insoluble en agua (0.02 mg/ml). El ivacaftor es un polvo de color blanco a blancuzco que es prácticamente insoluble en agua (<0.05 microgramos/ml).

ORKAMBI está disponible en comprimidos de color rosado, ovalados y recubiertos para administración oral y contienen 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. Cada comprimido de ORKAMBI contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor, y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa, microcristalino, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, povidona y laurilsulfato sódico. El recubrimiento del comprimido contiene carmín, azul FD&C n.º 1, azul FD&C n.º 2, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, talco y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

ORKAMBI también está disponible en comprimidos de color rosado, ovalados y recubiertos para administración oral, que contienen 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor. Cada comprimido de ORKAMBI contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor, y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, povidona y laurilsulfato sódico. El recubrimiento del comprimido contiene carmín, azul FD&C n.º 1, azul FD&C n.º 2, polietilenglicol, alcohol de polivinilo, talco y dióxido de titanio. La tinta de impresión contiene hidróxido de amonio, óxido de hierro negro, propilenglicol y goma laca.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La proteína CFTR es un canal de cloruro presente en la superficie de las células epiteliales en múltiples órganos. La mutación F508del genera plegamiento de proteínas, lo que causa un defecto en el proceso y tráfico celular que apunta a la proteína para su degradación y por lo tanto reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular. La pequeña cantidad de F508del-CFTR que llega a la superficie celular es menos estable y tiene baja probabilidad de apertura de canal (actividad de apertura o cierre defectuosa) en comparación con la proteína natural CFTR.

Lumacaftor mejora la estabilidad conformacional de F508del-CFTR, que resulta en un aumento del proceso y tráfico de la proteína madura a la superficie celular. El Ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (o apertura o cierre) de canales de la proteína CFTR en la superficie celular. Los estudios *in vitro* han demostrado que lumacaftor e ivacaftor actúan directamente en la proteína CFTR en cultivos primarios de células epiteliales bronquiales humanas y otras líneas de células que albergan la mutación F508del-CFTR para aumentar la cantidad, estabilidad y función de F508del-CFTR en la superficie celular, que genera un aumento en el transporte de iones de cloruro. Las respuestas *in vitro* no corresponden necesariamente a respuestas farmacodinámicas *in vivo* o beneficios clínicos.

12.2 Farmacodinámica

Análisis de cloruro en el sudor

Los cambios en el cloruro en el sudor en respuesta a dosis relevantes de lumacaftor solo o en combinación con ivacaftor se evaluaron en un ensayo clínico de doble ciego, controlado con placebo de Fase 2 en pacientes con FQ a partir de 18 años ya sean homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del. En dicho ensayo, 10 pacientes (homocigotos del F508del) completaron la dosis solo con 400 mg de lumacaftor cada 12 horas por 28 días luego de agregar 250 mg de ivacaftor cada 12 horas por 28 días más y 25 pacientes (homocigotos o heterocigotos de F508del) completaron la dosis con placebo. La diferencia del tratamiento entre 400 mg de lumacaftor solo cada 12 horas y placebo evaluado como cambio de la media en el cloruro en el sudor desde el inicio al Día 28 en comparación con el placebo fue -8.2 mmol/L (95 % CI -14, -2). La diferencia del tratamiento entre la combinación de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y placebo evaluado como cambio de la media en el cloruro en el sudor desde el inicio al Día 56 en comparación con el placebo fue -11 mmol/l (95 % CI -18, -4).

Los cambios en el cloruro del sudor en respuesta a lumacaftor/ivacaftor también se evaluaron en un ensayo clínico en fase 3 a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3), llevado a cabo en 58 pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad (homocigotos para la mutación F508del) que recibieron 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 24 semanas. Los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor presentaron una reducción en el cloruro del sudor al Día 15 que se mantuvo hasta la Semana 24. La media de cambio absoluto intragrupo en el cloruro del sudor en términos de LS desde el inicio fue de -20.4 mmol/l al Día 15 y -24.8 mmol/l a la Semana 24. Asimismo, el cloruro del sudor también se evaluó después de un período de reposo farmacológico de 2 semanas para evaluar la respuesta en ausencia de fármaco. La media de cambio absoluto intragrupo en el cloruro del sudor en términos de LS desde la Semana 24 a la Semana 26 después del período de reposo farmacológico de 2 semanas fue de 21.3 mmol/l.

No hubo correlación directa entre la disminución en los niveles de cloruro en el sudor y la mejora en la función pulmonar (ppFEV₁).

Electrofisiología cardíaca

El efecto de múltiples dosis de 600 mg lumacaftor una vez al día/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y 1000 mg de lumacaftor una vez al día/ 450 mg de ivacaftor cada 12 horas en el intervalo QTc se evaluó en un estudio aleatorio, controlado con placebo y compuesto activo (400 mg de moxifloxacina), paralelo e integral QT en 168 sujetos sanos. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc, con grupos de dosis de 600 mg de lumacaftor una vez al día/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas. Se observó un máximo descenso en la frecuencia cardíaca promedio de hasta 8 latidos por minutos (bpm) desde el inicio con el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. En los Ensayos 1 y 2, se observó un descenso similar en la frecuencia cardíaca en pacientes durante el inicio del tratamiento con ORKAMBI (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas).

12.3 Farmacocinética

La exposición (ABC) de lumacaftor es aproximadamente 2 veces mayor en voluntarios adultos sanos en comparación con la exposición en pacientes con FQ. La exposición de ivacaftor es similar entre voluntarios adultos sanos y pacientes con FQ. Después de una dosis dos veces al día, generalmente se alcanzaron concentraciones plasmáticas en estado estacionario de lumacaftor e ivacaftor en sujetos sanos después de aproximadamente 7 días de tratamiento, con una proporción de acumulación de aproximadamente 1.9 para lumacaftor. La exposición en estado estacionario de ivacaftor es menor que en el Día 1 debido al efecto de inducción de CYP3A de lumacaftor.

Tabla 3: Media (DT) de los parámetros farmacocinéticos de lumacaftor e ivacaftor en estado estacionario en sujetos con FQ				
	Fármaco	C_{máx} (µg/ml)	t_{1/2}* (h)	AUC_{0-12h} (µg·h/ml)
400 mg de lumacaftor cada 12 horas 250 mg de ivacaftor cada 12 horas	Lumacaftor	25.0 (7.96)	25.2 (9.94)	198 (64.8)
	Ivacaftor	0.602 (0.304)	9.34 (3.81)	3.66 (2.25)
* En base a 200 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas estudiados en sujetos sanos				

Absorción

Cuando se administró una única dosis de lumacaftor/ivacaftor con alimentos con contenido graso, la exposición de lumacaftor fue aproximadamente 2 veces mayor y la exposición de ivacaftor fue aproximadamente 3 veces mayor que cuando se tomaron en ayunas.

Después de la administración de múltiples dosis orales de lumacaftor en combinación con ivacaftor, la exposición de lumacaftor generalmente aumentó proporcionalmente a la dosis por sobre el rango de 200 mg cada 24 horas a 400 mg cada 12 horas. La mediana (rango) t_{máx} de lumacaftor es aproximadamente 4.0 horas (2.0; 9.0) en estado alimentado.

Después de la administración de múltiples dosis orales de ivacaftor en combinación con lumacaftor, la exposición de ivacaftor generalmente aumentó con una dosis de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La mediana (rango) t_{máx} de ivacaftor es aproximadamente 4.0 horas (2.0, 6.0) en estado alimentado.

Distribución

Lumacaftor es aproximadamente el 99 % unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 200 mg cada 24 horas durante 28 días a pacientes con FQ en estado alimentado, la media (±DT) para volúmenes aparentes de distribución fue 86.0 (69.8) L.

Ivacaftor está aproximadamente el 99 % unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 y la albúmina.

Eliminación

La vida media de lumacaftor es de aproximadamente 26 horas en pacientes con FQ. Se estimó que la depuración típica aparente, CL/F (CV), de lumacaftor es de 2.38 L/hr (29.4 %) en pacientes con FQ. La vida media de ivacaftor cuando se administra con lumacaftor es de aproximadamente 9 horas en sujetos sanos. Se estimó que la CL/F (CV) típica de ivacaftor cuando se administra en combinación con lumacaftor es de 25.1 l/h (40.5 %) en pacientes con FQ.

Metabolismo

Lumacaftor no se metaboliza extensivamente en humanos, con la mayor parte de lumacaftor excretado sin cambios en las heces. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que lumacaftor se metaboliza mayormente a través de la oxidación y glucuronidación.

Ivacaftor se metaboliza ampliamente en humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que ivacaftor se metaboliza mayormente por CYP3A. M1 y M6 son los dos metabolitos principales de ivacaftor en humanos.

Excreción

Luego de la administración oral de lumacaftor, la mayoría de lumacaftor (51 %) se elimina sin cambios en las heces. Hubo eliminación mínima de lumacaftor y sus metabolitos en la orina (solo 8.6 % de la radioactividad total se recuperó en la orina con 0.18 % como droga original inalterada).

Luego de la administración oral de ivacaftor solo, la mayoría de ivacaftor (87.8 %) se elimina en las heces luego de la conversión metabólica. Hubo eliminación mínima de ivacaftor y sus metabolitos en la orina (solo 6.6 % de la radioactividad total se recuperó en la orina).

Poblaciones específicas

Edad: Población pediátrica

Las siguientes conclusiones sobre las exposiciones entre los adultos y la población pediátrica se basan en los análisis farmacocinéticos poblacionales:

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

Después de la administración oral de los comprimidos de ORKAMBI, 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas, la media para el ABC_{ss} de lumacaftor (\pm DT) fue de 203 (57.4) μ g/ml*h y es comparable con la media para el ABC_{ss} en pacientes a partir de 12 años de edad a los que se les administraron comprimidos de ORKAMBI, 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas. La media para el ABC_{ss} de ivacaftor (\pm DT) fue de 5.26 (3.08) μ g/ml*h y es comparable con la media para el ABC_{ss} en pacientes a partir de 12 años de edad a los que se les administraron comprimidos de ORKAMBI, 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas [Ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

Pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad

Después de la administración oral de comprimidos de ORKAMBI, 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas, la media para el ABC_{ss} de lumacaftor (\pm DT) fue de 241 (61.4) μ g/ml*h y es comparable con la media para el ABC_{ss} en pacientes adultos a los que se les administraron comprimidos de ORKAMBI, 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas. La media para el ABC_{ss} de ivacaftor (\pm DT) fue de 3.90 (1.56) μ g/ml*h y es comparable con la media para el ABC_{ss} en pacientes adultos a los que se les administraron comprimidos de ORKAMBI, 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.4)].

Sexo

La farmacocinética de ORKAMBI se evaluó utilizando un análisis de datos de farmacocinética poblacional a partir de estudios clínicos de lumacaftor administrado en combinación con ivacaftor. Los resultados indican que no hay diferencia clínicamente relevante en los parámetros farmacocinéticos para lumacaftor e ivacaftor entre hombres y mujeres.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con ORKAMBI en pacientes con insuficiencia renal [ver *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

Insuficiencia hepática

Después de múltiples dosis de lumacaftor/ivacaftor durante 10 días, los sujetos con función hepática moderadamente insuficiente (Escala Child-Pugh clase B, puntaje de 7 a 9) tuvieron aproximadamente un 50 % más de exposición (ABC_{0-12h}) y aproximadamente un 30 % más C_{máx} para lumacaftor e ivacaftor en comparación con sujetos sanos con las mismas características demográficas. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática leve (Escala Child-Pugh clase A, puntaje de 5 a 6) o grave (Escala Child-Pugh clase C, puntaje de 10 a 15) que recibían ORKAMBI [ver *Posología y forma de administración* (2.2), *Advertencias y precauciones* (5.1), *Reacciones adversas* (6), y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

Estudios de interacciones medicamentosas

Se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con lumacaftor/ivacaftor y otros medicamentos que probablemente se administren conjuntamente o medicamentos utilizados como sondeos en estudios de interacción farmacocinética [ver *Interacciones medicamentosas* (7)].

Potencial de lumacaftor/ivacaftor de afectar a otros medicamentos

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato de CYP3A susceptible, disminuyó la exposición de ivacaftor un 80 %. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra como monoterapia. El efecto neto del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor es una inducción potente de CYP3A [ver *Interacciones medicamentosas* (7.3)].

En base a resultados *in vitro* que mostraron inhibición de P-gp y activación de PXR, lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor leve de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de ORKAMBI con sustratos de P-gp puede alterar la exposición de estos sustratos [ver *Interacciones medicamentosas* (7.5)].

Los estudios *in vitro* sugieren que lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. También se ha observado la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*. Los estudios *in vitro* sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de ORKAMBI con sustratos CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 puede alterar la exposición de estos sustratos [ver *Interacciones medicamentosas* (7.4)].

Potencial de otros medicamentos de afectar lumacaftor/ivacaftor

La exposición de lumacaftor no se ve afectada por inductores o inhibidores concomitantes de CYP3A. La exposición de ivacaftor cuando se administra conjuntamente con lumacaftor disminuye por inductores concomitantes de CYP3A y aumenta por inhibidores concomitantes de CYP3A [ver *Posología y forma de administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.5), e *Interacciones medicamentosas* (7)].

En la Tabla 4, se muestran los efectos de medicamentos administrados conjuntamente en la exposición de lumacaftor e ivacaftor [ver *Posología y forma de administración* (2.3), *Advertencias y precauciones* (5.5), e *Interacciones medicamentosas* (7)].

Tabla 4: Impacto de otros medicamentos en 200 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas				
Medicamento administrado conjuntamente	Dosis de medicamento administrado conjuntamente	Efecto en farmacocinética*	Proporción media (90 % del intervalo de confianza) de lumacaftor e ivacaftor Sin efecto=1.0	
			AUC	C _{máx}
Inhibidor de CYP3A: itraconazol	200 mg una vez al día	↔ Lumacaftor	0.97 (0.91, 1.02)	0.99 (0.92, 1.05)
		↑ Ivacaftor	4.30 [†] (3.78, 4.88)	3.64 [†] (3.19, 4.17)
Inductor de CYP3A: rifampicina	600 mg una vez al día	↔ Lumacaftor	0.87 (0.81, 0.93)	0.96 (0.87, 1.05)
		↓ Ivacaftor	0.43 (0.38, 0.49)	0.50 (0.43, 0.58)
Otro: ciprofloxacina	750 mg cada 12 horas	↔ Lumacaftor	0.86 (0.79, 0.95)	0.88 (0.80, 0.97)
		↔ Ivacaftor	1.29 (1.12, 1.48)	1.29 (1.11, 1.49)

* ↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio.
[†] No se espera que la exposición neta de ivacaftor la exceda cuando se administra en ausencia de lumacaftor con una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada para la monoterapia con ivacaftor.
CI = intervalo de confianza; PK = farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis, mutagénesis o deterioro de la fertilidad con ORKAMBI; sin embargo, hay estudios disponibles para los componentes individuales, lumacaftor e ivacaftor, como se describe a continuación.

Lumacaftor:

Se llevaron a cabo un estudio de dos años en ratas Sprague-Dawley y de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.rasH2 para evaluar el potencial carcinogénico de lumacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas, en dosis orales de lumacaftor de hasta 1000 mg/kg/día (aproximadamente 5 y 13 veces la MRHD sobre la base de ABC de lumacaftor en machos y hembras, respectivamente). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 en dosis orales de lumacaftor de hasta 1500 y 2000 mg/kg/día en ratones hembras y machos, respectivamente. Lumacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos: El test de Ames para mutación genética bacteriana, los ensayos de la aberración cromosómica *in vitro* en células de ovarios de hámsteres chinos y la prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Lumacaftor no tuvo efectos en los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en ratas machos y hembras en dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 3 y 8 veces, respectivamente, la MRHD según la base de ABC de lumacaftor).

Ivacaftor

Se llevaron a cabo estudios de dos años en ratones y ratas para evaluar el potencial carcinogénico de ivacaftor. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones y ratas a dosis orales de ivacaftor de hasta 200 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente (aproximadamente equivalente a 3 y 10 veces la MRHD según los ABC sumados de ivacaftor y sus metabolitos).

Ivacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos: El test de Ames para mutación genética bacteriana, el ensayo de la aberración cromosómica *in vitro* en células de ovarios de hámsteres chinos y la prueba de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Ivacaftor afectó los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en ratas machos y hembras con una dosis oral de 200 mg/kg/día (aproximadamente 15 y 7 veces la MRHD según los ABC sumados de ivacaftor y sus metabolitos). Se observaron aumentos en el diestro prolongado en las hembras con 200 mg/kg/día. Ivacaftor también aumentó el número de hembras con todos los embriones no viables y disminuyó los cuerpos lúteos, las implantaciones del embrión y los embriones viables en ratas con 200 mg/kg/día (aproximadamente 7 veces la MRHD según los ABC sumados de ivacaftor y sus metabolitos) cuando las hembras recibieron la dosis antes y durante el principio del embarazo. Estos deterioros de la fertilidad y el rendimiento reproductivo en ratas machos y hembras en 200 mg/kg/día se atribuyeron a una toxicidad severa. No se observaron efectos sobre los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo de machos y hembras con una dosis oral de ≤100 mg/kg/día (aproximadamente 8 y 5 veces la MRHD según los ABC sumados de ivacaftor y sus metabolitos).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Intervalo de la dosis

La determinación del intervalo de dosis para el programa clínico consistió principalmente en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de cohortes múltiples, que incluía 97 pacientes caucásicos con FQ (homocigotos para la mutación F508del) de 18 años de edad o mayores cuyo ppFEV₁ en la detección era ≥40. En el ensayo, 76 pacientes (homocigotos para la mutación F508del) fueron aleatorizados para recibir lumacaftor una vez, en dosis diarias de 200 mg, 400 mg o 600 mg o 400 mg cada 12 horas por 28 días y 250 mg de ivacaftor cada 12 horas y 27 pacientes (homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del) recibieron placebo. Durante el período inicial de la monoterapia con lumacaftor de 28 días, el tratamiento con lumacaftor demostró una disminución de ppFEV₁ dependiente de la dosis en comparación con placebo. Los cambios del Día 1 en el Día 28 en ppFEV₁ en comparación con placebo fueron 0.24, -1.4, -2.7 y -4.6 para dosis de lumacaftor de 200 mg una vez al día, 400 mg una vez al día, 600 mg una vez al día y 400 mg cada 12 horas, respectivamente. Luego del agregado de 250 mg de ivacaftor cada 12 horas, los cambios del Día 1 en el Día 56 en ppFEV₁ en comparación con placebo fueron 3.8, 2.7, 5.6 y 4.2, respectivamente.

El cloruro del sudor también se evaluó en este ensayo. Después de la monoterapia con lumacaftor durante los primeros 28 días, los cambios del Día 1 al Día 28 en el cloruro del sudor en comparación con placebo fueron -4.9, -8.3, -6.1 y -8.2 mmol/l para dosis de lumacaftor de 200 mg una vez al día, 400 mg una vez al día, 600 mg una vez al día y 400 mg cada 12 horas, respectivamente. Luego del agregado de 250 mg de ivacaftor cada 12 horas, los cambios del Día 1 en el Día 56 en el cloruro del

sudor en comparación con placebo fueron -5.0, -9.8, -9.5 y -11 mmol/l, respectivamente.

Estos datos apoyaron la evaluación de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas (ORKAMBI) y 600 mg de lumacaftor una vez al día/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas en los ensayos confirmatorios.

Confirmatorio

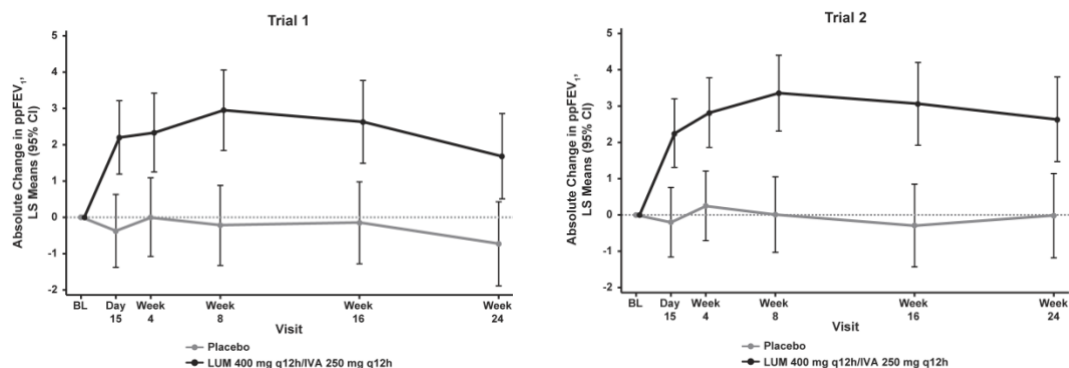
Se evaluó la eficacia de ORKAMBI en pacientes con FQ que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR en dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas (ensayos 1 y 2) en 1108 pacientes clínicos estables con FQ, de los cuales 369 pacientes recibieron ORKAMBI dos veces al día.

El ensayo 1 evaluó a 549 pacientes con FQ a partir de 12 años (edad media 25.1 años) con ppFEV₁ en una detección entre 40 y 90 [media de ppFEV₁ 60.7 en el inicio: (rango: 31.1 a 94.0)]. El ensayo 2 evaluó a 559 pacientes a partir de 12 años (edad media 25.0 años) con ppFEV₁ en una detección entre 40 y 90 [media de ppFEV₁ 60.5 en el inicio (rango: 31.3 a 99.8)]. Se excluyeron los pacientes con un historial de colonización con organismos como por ejemplo *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* o que tuvieron 3 o más exámenes anormales de función hepática (ALT, AST, AP, GGT ≥3 x la ULN o bilirrubina total ≥2 x la ULN).

Los pacientes en ambos ensayos fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir ORKAMBI (400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas, o 600 mg de lumacaftor una vez al día / 250 de ivacaftor cada 12 horas) o placebo. Los pacientes tomaron el medicamento de estudio con alimentos con contenido graso durante 24 semanas además de sus terapias recetadas de FQ (por ejemplo, broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica).

La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el cambio en la función pulmonar según se determinó por el cambio absoluto en el inicio en ppFEV₁ en la Semana 24, valorado como el promedio de los efectos del tratamiento en la Semana 16 y en la Semana 24. En ambos ensayos, el tratamiento con ORKAMBI dio como resultado una mejora considerable estadísticamente en ppFEV₁. La diferencia del tratamiento entre ORKAMBI y el placebo para el cambio de la media absoluta en ppFEV₁ desde el inicio en la Semana 24 (valorado como el promedio de los efectos del tratamiento en la Semana 16 y en la Semana 24) fue de 2.6 puntos porcentuales [95 % CI (1.2, 4.0)] en el ensayo 1 (P=0.0003) y 3.0 puntos porcentuales [95 % CI (1.6, 4.4)] en el ensayo 2 (P<0.0001). Estos cambios persistieron durante todo el período de tratamiento de 24 semanas (Figura 1). Se observaron mejoras en ppFEV₁ sin importar edad, gravedad de la enfermedad, sexo y región geográfica.

Figura 1: Cambio absoluto desde el inicio en cada visita en el porcentaje de FEV₁ previsto en los ensayos 1 y 2.



LS = mínimos cuadrados; q12h = cada 12 horas

Las variables secundarias clave de eficacia incluían cambio relativo desde el inicio de ppFEV₁ en la Semana 24, valorado como el promedio de los efectos del tratamiento en la Semana 16 y en la Semana 24; cambio absoluto desde el inicio del IMC en la Semana 24; cambio absoluto desde el inicio del puntaje del Cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística (CFQ-R) dominio respiratorio en la Semana 24, una medida de los síntomas respiratorios relevantes de los pacientes con FQ como por ejemplo tos, producción de esputo y dificultad para respirar; la proporción de pacientes que alcanzaron ≥5 % del cambio relativo desde el inicio de ppFEV₁ al utilizar el promedio de la Semana 16 y la Semana 24; y el número de exacerbaciones pulmonares hasta la Semana 24. Para los fines de estos ensayos, una exacerbación pulmonar se definió como un cambio en el tratamiento con antibióticos (IV, inhalado u oral) como resultado de 4 o más de 12 síntomas/signos sinopulmonares especificados previamente.

		Tabla 5: Resumen de otros criterios de valoración de eficacia en los ensayos 1 y 2*			
		Ensayo 1		Ensayo 2	
		Placebo (n=184)	ORKAMBI 400 mg de LUM cada 12 horas/250 mg de IVA cada 12 horas(n=182)	Placebo (n=187)	ORKAMBI 400 mg de LUM cada 12 horas/250 mg de IVA cada 12 horas (n=187)
Cambio relativo en ppFEV₁ en la Semana 24[†] (%)	Diferencia del tratamiento (95 % CI)	-	4.3 (1.9, 6.8) P=0.0006 [‡]	-	5.3 (2.7, 7.8) P<0.0001 [‡]
Cambio absoluto en IMC en la Semana 24 (kg/m²)	Diferencia del tratamiento (95 % CI)	-	0.1 (-0.1, 0.3)	-	0.4 (0.2, 0.5) P=0.0001 [‡]

Cambio absoluto en CFQ-R dominio respiratorio (puntos) en la Semana 24	Diferencia del tratamiento (95 % CI)	–	1.5 (-1.7, 4.7)	–	2.9 (-0.3, 6.0)
Proporción de pacientes con ≥5 % de cambio relativo en ppFEV₁ en la Semana 24[†]	%	22%	37%	23%	41%
	Oportunidad relativa (95 % CI)	–	2.1 (1.3, 3.3)	–	2.4 (1.5, 3.7)
Número de exacerbaciones pulmonares hasta la Semana 24	N.º de eventos (tasa por 48 semanas)	112 (1.1)	73 (0.7)	139 (1.2)	79 (0.7)
	Razón de tasas (95 % CI)	–	0.7 (0.5, 0.9)	–	0.6 (0.4, 0.8)
<p>* En cada ensayo, se realizó un proceso analítico jerárquico dentro de cada grupo de tratamiento activo para variables primarias y secundarias contra el placebo; en cada paso, $P \leq 0.0250$ y se requerían todas las pruebas previas que también cumplieran este nivel de importancia para la significación estadística.</p> <p>[†] Valorado como el promedio de los efectos del tratamiento en la Semana 16 y la Semana 24.</p> <p>[‡] Indica significación estadística confirmada en el proceso analítico jerárquico.</p> <p>Otras medidas de eficacia se consideraron no significantes estadísticamente.</p>					

16 CÓMO SE PRESENTA/CONSERVA Y MANEJA

ORKAMBI (200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) se presenta en comprimidos rosados y ovalados; cada comprimido contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor, impreso con “2V125” en tinta negra de un lado y del otro lado liso, y está envasado de la siguiente manera:

Una caja de comprimidos de 112 que contiene el suministro de 4 semanas (4 cartones semanales con 7 blísteres de tiras diarias con 4 comprimidos por tira).

NDC 51167-809-01

ORKAMBI (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor) se presenta en comprimidos rosados y ovalados; cada comprimido contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor, impreso con “2V125” en tinta negra de un lado y del otro lado liso, y está envasado de la siguiente manera:

Una caja de 112 comprimidos que contiene el suministro de 4 semanas (4 cartones semanales con 7 blísteres de tiras diarias con 4 comprimidos por tira).

NDC 51167-700-02

Conservar a 20-25 °C (68-77 °F); oscilaciones permitidas hasta 15-30 °C (59-86 °F) [ver USP temperatura ambiente controlada].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiéndele al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del paciente).

Enfermedad hepática avanzada

Infórmeles a los pacientes que el deterioro de la función hepática, incluso, encefalopatía hepática, en pacientes con enfermedad hepática avanzada ocurrió en algunos pacientes tratados con ORKAMBI. Se ha informado descompensación de la función hepática, incluso, insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente, mientras recibían ORKAMBI. Si ORKAMBI se utiliza en estos pacientes, estos deben ser controlados cuidadosamente luego del inicio del tratamiento y la dosis debe reducirse [ver *Posología y forma de administración* (2.2) y *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Anormalidades en la función y los exámenes hepáticos

Infórmeles a los pacientes que han ocurrido anomalías en la función hepática en pacientes tratados con ORKAMBI. Se realizarán análisis de sangre para medir las transaminasas (ALT y AST) y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con ORKAMBI, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y luego anualmente [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Eventos respiratorios

Infórmeles a los pacientes que se observó con más frecuencia malestar en el pecho, disnea y respiración anormal durante el inicio del tratamiento con ORKAMBI, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Se recomienda un control adicional de los pacientes con ppFEV₁ <40 durante el inicio de la terapia [ver *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Efecto sobre la presión arterial

Informe a los pacientes que el aumento de la presión arterial se ha observado en algunos pacientes tratados con ORKAMBI y que se recomienda el control periódico de su presión arterial durante el tratamiento [ver *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A

Pídales a los pacientes que le digan qué medicamentos están tomando, incluido cualquier suplemento herbal o vitaminas. No se recomienda la administración conjunta con sustratos de CYP3A susceptibles o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico reducido [ver *Advertencias y precauciones* (5.5), *Interacciones medicamentosas* (7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Enséñeles a los pacientes métodos alternativos de control de natalidad porque no debe confiarse en los anticonceptivos hormonales como un método anticonceptivo efectivo y hay un aumento de la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la menstruación cuando se administran conjuntamente con ORKAMBI [ver *Advertencias y precauciones* (5.5), *Reacciones adversas* (6.1), e *Interacciones medicamentosas* (7.11)].

Cuando se inicia un tratamiento con ORKAMBI en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, itraconazol), indíquelo al paciente que reduzca la dosis de ORKAMBI a 1 comprimido diario durante la primera semana de tratamiento. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada [ver *Posología y forma de administración* (2.3), *Interacciones medicamentosas* (7.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Se debe indicar a los pacientes que deben informarle a su médico si suspenden ORKAMBI por más de 1 semana a la vez que están tomando inhibidores de CYP3A porque la dosis de ORKAMBI debería reducirse antes de reiniciar el tratamiento. La dosis de ORKAMBI debe reducirse a 1 comprimido diario durante la primera semana al momento del reinicio del tratamiento. Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada [ver *Posología y forma de administración* (2.3), *Interacciones medicamentosas* (7.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Infórmeles a los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Escala Child-Pugh, clase B) que reduzcan la dosis de ORKAMBI a 2 comprimidos por la mañana y 1 comprimido por la noche.

Si se inicia el tratamiento con ORKAMBI en un paciente con insuficiencia hepática grave, después de sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento, indíquelo al paciente que debe tomar una dosis máxima de 1 comprimido cada 12 horas o menos [ver *Posología y forma de administración* (2.2), *Advertencias y precauciones* (5.1), *Reacciones adversas* (6.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Administración

Infórmeles a los pacientes que ORKAMBI se absorbe mejor en el cuerpo cuando se toma con alimentos con contenido graso. Una dieta típica de FQ cumplirá con este requisito. Ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen: huevos, aguacate, nuez, mantequilla, mantequilla de maní, pizza con queso, productos lácteos enteros (como leche entera, queso y yogur), etc. [ver *Posología y forma de administración* (2.1) y *Farmacología clínica* (12.3)].

Infórmeles a los pacientes que si se olvidan una dosis y recuerdan la dosis olvidada dentro de las 6 horas, los pacientes deben tomar esa dosis con alimentos con contenido graso. Si transcurrieron más de 6 horas después del horario habitual de la toma de la dosis, los pacientes deben saltar esa dosis y reiniciar el cronograma habitual para la siguiente dosis. Se debe informar a los pacientes que no deben tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada [ver *Posología y forma de administración* (2.1)].

Cataratas

Infórmeles a los pacientes que se han destacado anomalías en los cristalinos (cataratas) en algunos niños y adolescentes que recibieron ORKAMBI e ivacaftor, un componente de ORKAMBI. Se recomiendan exámenes oftalmológicos de inicio y de seguimiento en pacientes pediátricos que inicien el tratamiento con ORKAMBI [ver *Advertencias y precauciones* (5.6)].



Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Boston, MA 02210

Aprobada en enero de 2018.

ORKAMBI, el logo de ORKAMBI, VERTEX y el logo triangular de VERTEX son marcas registradas de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Todas las otras marcas mencionadas aquí son propiedad de sus respectivos dueños.

©2018 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

104508-03

VXR-US-22-00109(1)