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 orales ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor)
Gránulos orales ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor)
Aprobación inicial de EE. UU.: 2015

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

ORKAMBI es una combinación de ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y lumacaftor, indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 1 año que son homocigotos para la mutación *F508del* del gen *CFTR*. Si el genotipo del paciente es desconocido, se debe utilizar un examen de la mutación de FQ aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) 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)

----------POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN----------

Grupo etario	Peso	Dosis	Administración
1 a 2 años	7 kg a <9 kg	Un sobre de gránulos de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor	Mezclar con una cucharadita (5 mL) de alimento blando o líquido y administrar por vía oral **cada 12 horas** con alimentos con contenido graso
	9 kg a <14 kg	Un sobre de gránulos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	
	≥14 kg	Un sobre de gránulos de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	
2 a 5 años	<14 kg	Un sobre de gránulos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	
	≥14 kg	Un sobre de gránulos de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	
6 a 11 años	-	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Tomar por vía oral **cada 12 horas** con alimentos con contenido graso
12 años o más	-	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	

- 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)
- Gránulos orales: sobres de dosis unitaria de 75 mg de lumacaftor y 94 mg de ivacaftor; 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor; 150 mg de lumacaftor y 188 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, como insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente. (2.2, 5.1, 6.1)
- 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 pacientes que presentan antecedentes de aumento de la 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 (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)
- Reacciones de hipersensibilidad: Se han reportado casos de angiodema y anafilaxia durante el tratamiento con ORKAMBI posteriores a la comercialización. Comience el tratamiento adecuado en caso de una reacción de hipersensibilidad. (5.3)
- 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 FEV_1 previsto ($ppFEV_1$) <40 es limitada y se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo de la terapia. (5.4, 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. (5.5, 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. (5.6, 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. (5.7)

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

Las reacciones adversas más frecuentes 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 creatina fosfocinasa 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 etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 12/2024

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad
2.2 Ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática
2.3 Ajustes 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 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
5.4 Eventos respiratorios
5.5 Efecto sobre la presión arterial
5.6 Interacciones medicamentosas
5.7 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 Digoxina y otros sustratos de P-gp
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

*Las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa no se enumeran.

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ORKAMBI está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes a partir de 1 año que son homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe usar una prueba de mutación de FQ aprobada 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 Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad

La dosis recomendada de ORKAMBI en adultos y pacientes pediátricos a partir de un año de edad se basa en la edad y el peso del paciente, como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de dosis oral de ORKAMBI en pacientes a partir de un año de edad

Grupo etario	Peso	Dosis diaria de ORKAMBI (cada 12 horas)	
		Por la mañana	Por la noche
1 a 2 años	7 kg a <9 kg	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor
	9 kg a <14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
	≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor
2 a 5 años	<14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
	≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor
6 a 11 años	-	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)
A partir de los 12 años	-	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)

Instrucciones de administración para los gránulos orales ORKAMBI

Todo el contenido de cada sobre de gránulos para uso oral debe mezclarse con una cucharadita (5 mL) de alimento blando o líquido apropiados para la edad y se debe consumir toda la mezcla. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos incluyen puré de frutas o vegetales, yogur o pudín saborizados, puré de manzana, agua, leche, leche materna, fórmula infantil o jugo. Los alimentos deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Cada sobre se utiliza una sola vez. Una vez mezclado, el producto ha demostrado ser estable durante una hora, y, por lo tanto, debe ingerirse durante este período.

Administración con alimentos que contienen grasas para comprimidos y gránulos orales ORKAMBI

Una comida o refrigerio con contenido graso debe consumirse justo antes o justo después de la administración de la dosis para todas las formulaciones. Ejemplos apropiados de alimentos con contenido graso incluyen huevos, aguacate, nueces, manteca, mantequilla de maní, pizza de queso, leche materna, fórmula infantil, productos lácteos enteros (como leche, queso y yogur enteros), etc.

Dosis olvidada

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 recomendado de la toma de la dosis, el paciente debe saltarse 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 Ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática

Para realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 2.

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 con menor frecuencia, o 1 sobre de gránulos para uso oral una vez por día o menos en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento *[ver Posología y administración (2.1), Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3) e Información de asesoramiento para el paciente (17)]*.

Tabla 2: Recomendaciones de posología para pacientes con insuficiencia hepática				
	Grupo etario	**Peso**	**Dosis por la mañana**	**Dosis por la noche**
Leve (Escala de Child-Pugh clase A)	1 a 2 años	7 kg a <9 kg	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor
		9 kg a <14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor
	2 a 5 años	<14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor
	6 a 11 años	-	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)
	A partir de los 12 años	-	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)
Moderada (Escala de Child-Pugh clase B)	1 a 2 años	7 kg a <9 kg	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor, **cada dos días**
		9 kg a <14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor, **cada dos días**
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor, **cada dos días**
	2 a 5 años	<14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor, **cada dos días**
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor, **cada dos días**
	6 a 11 años	-	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Un comprimido de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
	A partir de los 12 años	-	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por dosis)	Un comprimido de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor
Severa (Escala de Child-Pugh clase C)	1 a 2 años	7 kg a <9 kg	Un sobre de gránulos orales de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor*	N/A
		9 kg a <14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*	
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor*	
	2 a 5 años	<14 kg	Un sobre de gránulos orales de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*	
		≥14 kg	Un sobre de gránulos orales de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor*	
	6 a 11 años	-	Un comprimido de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*	Un comprimido de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*
	A partir de los 12 años	-	Un comprimido de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*	Un comprimido de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor*
*o con menor frecuencia.				

2.3 Ajustes de dosis para pacientes que reciben 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, se debe reducir la dosis de ORKAMBI para la primera semana de tratamiento según la edad de la siguiente manera *[ver Posología y forma de administración (2.1) e Interacciones medicamentosas (7.1)]:*

- 1 a 5 años de edad: 1 sobre de gránulos cada dos días
- A partir de los 6 años: 1 comprimido al día

Después de este período, continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe ORKAMBI por más de una semana y luego se reinicia al mismo tiempo que se toman inhibidores potentes de CYP3A, los pacientes deben reducir la dosis de ORKAMBI para la primera semana de reinicio del tratamiento basado en la edad de la siguiente manera:

- 1 a 5 años de edad: 1 sobre de gránulos cada dos días
- A partir de los 6 años: 1 comprimido al día

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 liso.

- 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 liso.
- Gránulos para uso oral: sobres de dosis unitaria con 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor o 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor o 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor por sobre; presentado en gránulos pequeños de color blanco a blancuzco en sobres unitarios.

4 CONTRAINDICACIONES
Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Uso en pacientes con enfermedad hepática avanzada
Se ha reportado un deterioro de la función hepática, como encefalopatía hepática, en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se ha reportado descompensación de la función hepática, como 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 reportaron 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. En pacientes que presentan antecedentes de aumento de la ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar controlar con más frecuencia. Los pacientes que presentaron un aumento de ALT, AST o bilirrubina deben ser controlados cuidadosamente hasta que las anormalidades se resuelvan.

Se debe interrumpir la dosificación en pacientes con ALT o AST >5 x límite superior de lo normal (ULN) cuando no se asocie con bilirrubina elevada. También se debe interrumpir la dosificación en pacientes con elevaciones de ALT o AST >3 x ULN cuando se asocie con elevaciones de bilirrubina >2 x ULN. Luego de la resolución de los aumentos en las transaminasas, considere los beneficios y los riesgos de reiniciar la dosificación *[consulte la sección Reacciones adversas (6.1)]*.

5.3 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, que incluyen casos de angiodema y anafilaxia, posteriores a la comercialización *[ver Reacciones adversas (6.2)]*. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves durante el tratamiento, interrumpa ORKAMBI e inicie la terapia correspondiente. Considere los beneficios y los riesgos para el paciente antes de decidir si reanudar o no el tratamiento con ORKAMBI.

5.4 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 FEV_1 previsto <40). La experiencia clínica en pacientes con un $ppFEV_1$ previsto <40 es limitada y se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo de la terapia *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.

5.5 Efecto sobre 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)]*.

5.6 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, 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)]*.

5.7 Cataratas
Se han reportado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento 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 Uso en poblaciones específicas (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)]*
- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia *[ver Advertencias y precauciones (5.3)]*
- Eventos respiratorios *[ver Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Efecto sobre la presión arterial *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*
- Cataratas *[ver Advertencias y precauciones (5.7)]*

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 dos ensayos clínicos en fase 3 doble ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Ensayos 1 y 2).

Además, se han realizado los siguientes ensayos clínicos:

- Un ensayo a rótulo abierto de 24 semanas (Ensayo 3) en 58 pacientes con FQ de 6 años hasta 11 años que son homocigotos para la mutación *F508del* en *CFTR*.
- Un ensayo controlado con placebo de 24 semanas (Ensayo 4) en 204 pacientes de 6 años hasta 11 años que son homocigotos para la mutación *F508del* en *CFTR*.
- Un ensayo a rótulo abierto de 24 semanas (Ensayo 5) en 46 pacientes a partir de los 12 años que son homocigotos para la mutación *F508del* en *CFTR* y con enfermedad pulmonar avanzada ($ppFEV_1$ <40).
- Un ensayo a rótulo abierto de 24 semanas (Ensayo 6) en 60 pacientes de 2 años hasta 5 años que son homocigotos para la mutación *F508del* en *CFTR*.
- Un ensayo a rótulo abierto de 24 semanas (Ensayo 7) en 46 pacientes de 1 a 2 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en *CFTR*.

De los 1108 pacientes, en los análisis agrupados del ensayo 1 y el ensayo 2, 49% eran de sexo femenino y 99% eran caucásicos, 369 pacientes recibieron ORKAMBI cada 12 horas y 370 pacientes recibieron placebo.

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 creatina fosfocinasa en sangre y elevaciones de las transaminasas. Estas ocurrieron en el 1% o menos de los pacientes.

En la Tabla 3, se muestran reacciones adversas que ocurrieron en ≥5% de los pacientes a partir de los 12 años de edad con FQ tratados con ORKAMBI que son homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* que también ocurrieron a una tasa mayor en pacientes que recibieron placebo en los dos ensayos doble ciego, controlados con placebo.

Tabla 3: Incidencia de reacciones farmacológicas adversas en ≥5% de los pacientes a partir de los 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 creatina fosfocinasa 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 multicéntrico a rótulo abierto de 24 semanas de duración llevado a cabo en 58 pacientes (Ensayo 3) y un ensayo clínico 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 3 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%).

En un estudio multicéntrico, a rótulo abierto de 24 semanas en 60 pacientes desde 2 hasta 5 años con FQ que eran homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (Ensayo 6), el perfil de seguridad fue similar a aquel observado en los estudios en pacientes a partir de 6 años *[ver Farmacología clínica (12.2)]*.

En un estudio multicéntrico, rótulo abierto, de 24 semanas en 46 pacientes de 1 a 2 años de edad con FQ que eran homocigotos para la mutación *F508del-CFTR* (Ensayo 7), el perfil de seguridad fue similar al observado en estudios en pacientes a partir de 2 años de edad *[ver Farmacología clínica (12.2)]*.

Se proporciona a continuación información adicional sobre las reacciones adversas seleccionadas que ocurrieron 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 >3 x ULN fueron similares 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 incluyen dos que se informaron como elevaciones de transaminasa y una como encefalopatía hepática, en comparación con ninguna en el grupo de placebo. De estos tres, uno tenía transaminasas elevadas (>3 x ULN) asociadas con elevación de bilirrubina >2 x ULN. Después de la suspensión o interrupción de ORKAMBI, las transaminasas disminuyeron a <3 x ULN.

Entre seis 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 cinco 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 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 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.

Durante el estudio clínico a rótulo abierto de 24 semanas de duración en 60 pacientes de 2 a 5 años de edad (Ensayo 6), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 x ULN fue de 8.3% (5/60), 11.7% (7/60) y 15.0% (9/60). Ningún paciente presentó niveles totales de bilirrubina >2 x ULN. Tres pacientes interrumpieron el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor de forma permanente debido a las elevaciones en la transaminasa.

Durante el ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas en 46 pacientes de 1 a 2 años de edad (Ensayo 7), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) >8, >5 y >3 x ULN fue 2.2% (1/46), 4.3% (2/46) y 10.9% (5/46), respectivamente. Ningún paciente tuvo niveles de bilirrubina total >2 x LSN. Un paciente interrumpió el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor de forma permanente debido a las elevaciones de 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 frecuente en los pacientes tratados con ORKAMBI (22%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (14%). La incidencia de estas reacciones adversas fue más frecuente en pacientes tratados con ORKAMBI que tenían valores de FEV_1 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 (5.4)]*.

Durante el ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas de duración, que se llevó a cabo en 46 pacientes a partir de los 12 años (Ensayo 5) con enfermedad pulmonar avanzada ($ppFEV_1$ <40) [media de $ppFEV_1$ 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 (5.4)]*.

Durante el ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3) que se llevó a cabo en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (media de $ppFEV_1$ de 91.4 en el inicio), la incidencia de reacciones adversas relacionadas con síntomas respiratorios fue del 3% (2/58).

Durante el ensayo clínico controlado con placebo de 24 semanas de duración (Ensayo 4), que se llevó a cabo en pacientes de 6 a 11 años de edad [media de $ppFEV_1$ 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 pacientes tratados con placebo. Se observó una disminución en el $ppFEV_1$ 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 frecuente 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 (5.6) 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 experimentó 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 el 1.6% y el 0.5% en pacientes que recibieron placebo *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización
Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso de ORKAMBI después de su aprobación. Dado que estas reacciones se reportan 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.

Hepatobiliares: descompensación de la función hepática, como insuficiencia hepática, que provocó la muerte en pacientes con cirrosis con hipertensión portal preexistente *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, angioedema.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Potencial de otros fármacos para 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, se debe reducir la dosis de ORKAMBI como se recomienda para 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, por ejemplo, rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) *[ver Advertencias y precauciones (5.6) 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 para 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 (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]*, por ejemplo:

- **Benzodiazepinas**: midazolam, triazolam (considere una alternativa a estas benzodiazepinas).
- **Inmunosupresores**: ciclosporina, everolimús, sirolimús y tacrolimús (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 titule 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, 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 y reducir 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 anormalidades 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 H_2, antiácidos
ORKAMBI puede reducir la exposición y la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones, 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 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, trimetoprima, tiotropio y tobramicina. En base al metabolismo y la 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 reportar un riesgo asociado con el fármaco. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de lumacaftor en ratas o conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos adversos sobre el desarrollo fetal en dosis que produjeron exposiciones maternas hasta aproximadamente 8 (ratas) y 5 (conejas) veces la exposición a la máxima dosis humana recomendada (*maximum recommended human dose*, MRHD). La administración oral de ivacaftor a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis no demostró efectos adversos sobre el desarrollo fetal en dosis que produjeron exposiciones maternas hasta aproximadamente 7 (ratas) y 45 (conejas) veces la exposición en la MRHD. No se observaron efectos adversos sobre el 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 espontáneos 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 y fetal (DEF), ratas preñadas recibieron lumacaftor en dosis orales de 500, 1000 o 2000 mg/kg día durante el período de organogénesis, desde el día 7 al 17 de gestación. Lumacaftor no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia a exposiciones hasta 8 veces la MRHD (sobre una base de ABC en una dosis maternal oral de 2000 mg/kg/día). En un estudio de DEF, conejas preñadas recibieron lumacaftor en dosis orales de 50, 100 o 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7 a 19. Lumacaftor no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia en exposiciones 5 veces la MRHD según los valores (de ABC en dosis maternales orales de hasta 200 mg/kg/día). Se observó toxicidad materna, conforme lo evidencian la disminución del peso corporal, la disminución del consumo de alimentos y los signos clínicos con 100 y 200 mg/kg/día sin ningún efecto adverso fetal. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas hembra preñadas que recibieron lumacaftor en dosis de 250, 500 o 1000 mg/kg/día desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, lumacaftor no tuvo efectos sobre el parto o crecimiento y desarrollo de las crías a exposiciones hasta 8 veces la MRHD (sobre una base de ABC a dosis maternales orales de hasta 1000 mg/kg/día). Se observó transferencia placentaria de lumacaftor en ratas y conejas preñadas.

Ivacaftor

En un estudio de DEF, ratas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 50, 100 o 200 mg/kg/día durante el período de organogénesis, desde el día 7 al 17 de gestación. Ivacaftor no afectó la supervivencia fetal hasta 7 veces la MRHD (según los valores de ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos en dosis maternales orales de hasta 200 mg/kg/día). Se observó toxicidad materna (es decir, disminución de la media del peso corporal y aumento del peso corporal) en dosis de 100 y 200 mg/kg/día (5 y 7 veces la exposición a la MRHD, respectivamente) y esta estuvo asociada con una disminución en los pesos corporales fetales con una dosis materna de 200 mg/kg/día (7 veces la MRHD). En un estudio de DEF, conejas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 25, 50 o 100 mg/kg/día durante el período de organogénesis desde los días de gestación 7-19. Ivacaftor no afectó el desarrollo fetal o la supervivencia en exposiciones hasta 45 veces la MRHD (en base a ABC de ivacaftor en dosis maternales orales de hasta 100 mg/kg/día). Se observó toxicidad materna (es decir, muerte, disminución del consumo de alimentos, disminución de la media del peso corporal y aumento del peso corporal, disminución de la condición clínica, abortos) en dosis superiores o iguales a 50 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la MRHD). En un estudio de desarrollo pre y posnatal, ratas preñadas recibieron ivacaftor en dosis orales de 50, 100 o 200 mg/kg/día desde el día de gestación 7 hasta el día de lactancia 20. Ivacaftor no tuvo efectos en el parto o crecimiento y desarrollo de las crías a exposiciones de hasta 5 veces la MRHD (en base a ABC sumados para ivacaftor y sus metabolitos a dosis orales maternales 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 subyacente de la madre.

Datos

Lumacaftor

Se mostró la excreción láctea de lumacaftor en ratas luego de una dosis oral única (100 mg/kg) de ^{14}C-lumacaftor administrada 9 a 11 días posparto en madres lactantes (hembras). Los valores de exposición ($ABC_{0\text{-}24\ h}$) para lumacaftor en la leche fueron de aproximadamente 40% de niveles de plasma.

Ivacaftor

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

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

ORKAMBI puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales y reducir su efectividad. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables no deben considerarse un método anticonceptivo efectivo cuando se administran conjuntamente con ORKAMBI *[ver Advertencias y precauciones (5.6), Interacciones medicamentosas (7.11)]*.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ORKAMBI en pacientes pediátricos a partir de un año de edad. El uso de ORKAMBI en estos grupos de edad está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de ORKAMBI en pacientes a partir de los 12 años de edad *[ver Estudios clínicos (14) y Reacciones adversas (6.1)]* con datos adicionales de la siguiente manera:

- Extrapolación de la eficacia en pacientes homocigotos de 12 años o más para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* a pacientes pediátricos de 1 a 11 años con el apoyo de análisis farmacocinéticos de población que muestran niveles similares de exposición al fármaco en pacientes de 12 años o más y en pacientes de 1 a 11 años *[ver Farmacología clínica (12.3)]*.
- Se obtuvieron datos de seguridad de un ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas de duración, que se llevó a cabo en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad, edad media de 9 años (Ensayo 3) y en un ensayo clínico controlado con placebo de 24 semanas de duración, que se llevó a cabo en 204 pacientes de 6 a 11 años de edad (Ensayo 4). El ensayo 3 evaluó sujetos con un $ppFEV_1$ en la selección de ≥40 [media de $ppFEV_1$ de 91.4 en el inicio (rango: 55 a 122.7)]. El ensayo 4 evaluó sujetos con un $ppFEV_1$ en la selección de ≥70 [media de $ppFEV_1$ de 89.8 en el inicio (rango: 48.6 a 119.6)]. El perfil de seguridad de ORKAMBI en pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad fue similar a aquel en pacientes a partir de 12 años de edad *[ver Reacciones adversas (6.1)]*. En el ensayo 3, la espirometría

($ppFEV_1$) se evaluó como criterio de valoración de seguridad planificado. La media del cambio absoluto intragrupo en el $ppFEV_1$ en términos de los mínimos cuadrados (*least squares*, LS) desde el inicio a la semana 24 fue de 2.5 puntos porcentuales. El $ppFEV_1$ también se evaluó en la visita de seguimiento de seguridad de la semana 26 (después de una suspensión planificada). La media del cambio absoluto intragrupo en el $ppFEV_1$ en términos de los LS desde la semana 24 a la semana 26 fue de 3.2 puntos porcentuales.

- Se obtuvieron datos de seguridad adicionales del ensayo 6, un ensayo clínico, a rótulo abierto de 24 semanas en 60 pacientes de 2 a 5 años en la selección (media de la edad en el inicio 3.7 años). El perfil de seguridad en el ensayo 6 fue similar a aquel en pacientes a partir de los 6 años de edad [*ver Reacciones adversas (6.1)]*.
- Se obtuvieron datos de seguridad adicionales del ensayo 7, un ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas en 46 pacientes de 1 a 2 años de edad en el momento de la selección (edad media al inicio del estudio 18.1 meses). El perfil de seguridad en el ensayo 7 fue similar al de los pacientes a partir de los 2 años *[ver Reacciones adversas (6.1)]*.
- La seguridad se evaluó en un ensayo clínico a rótulo abierto de 96 semanas (Ensayo 8) en 52 pacientes (39 provenientes del Ensayo 7 y 13 que nunca habían recibido tratamiento con ORKAMBI) de 1 a 2 años de edad. Las reacciones adversas del Ensayo 8, en general, fueron similares a las informadas en el Ensayo 7.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ORKAMBI en pacientes que padecen FQ y tienen menos de 1 año.

Se han reportado casos de opacidades del cristalino no congénitas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento 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 (5.7)]*.

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). Para pacientes de 6 años o más con insuficiencia hepática moderada (Escala de Child-Pugh clase B), se recomienda una reducción de la dosis a 2 comprimidos por la mañana y 1 comprimido por la noche. Para pacientes de 1 a 5 años con insuficiencia hepática moderada (Escala de Child-Pugh clase B), se recomienda una reducción de dosis a 1 sobre de gránulos para uso oral por la mañana todos los días y 1 sobre de gránulos para uso oral por la noche, días alternados.

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, se debe usar con precaución a una dosis máxima de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche o menos, o 1 sobre de gránulos para uso oral una vez por día o menos en pacientes con insuficiencia hepática grave después de sopesar los riesgos y los 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 ≤30 mL/min) o con enfermedad renal terminal.

8.8 Pacientes con disfunción pulmonar grave

Los ensayos en fase 3 (Ensayos 1 y 2 *[ver Estudios clínicos (14)]*) incluyeron 29 pacientes que recibieron ORKAMBI con $ppFEV_1$ <40 en el inicio. El efecto del tratamiento en este subgrupo fue comparable con lo observado en pacientes con $ppFEV_1$ ≥40.

8.9 Pacientes luego del trasplante de órganos

ORKAMBI no ha sido estudiado en pacientes con FQ 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

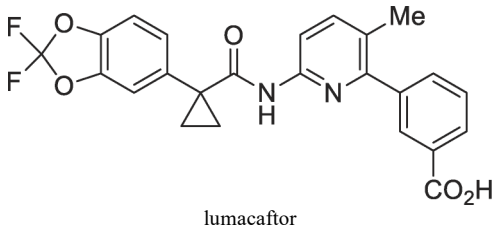
No ha habido informes de sobredosis con ORKAMBI.

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 reportaron 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%).

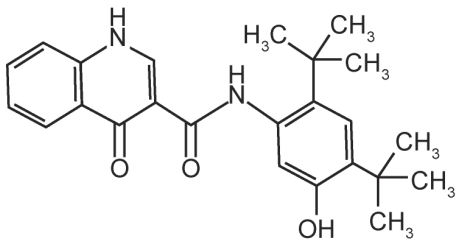
No hay disponible un antídoto específico para la sobredosificación con ORKAMBI. El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas generales complementarias, que incluyen controlar los signos vitales y observar el estado clínico del paciente.

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 $C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$ y de ivacaftor es $C_{24}H_{28}N_2O_3$. Los pesos moleculares de lumacaftor y de ivacaftor son 452.41 y 392.49, respectivamente. Las fórmulas estructurales son:



lumacaftor



Ivacaftor

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 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.

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.

ORKAMBI está también disponible como gránulos para administración oral de color blanco a blancuzco y presentados en un sobre de dosis unitaria con 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor o 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor o 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor por sobre. Cada sobre de dosis unitaria de gránulos para uso oral de ORKAMBI contiene 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor o 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor o 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor por sobre y los siguientes ingredientes inactivos: celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, povidona y laurilsulfato sódico.

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. Ivacaftor es un potenciador de CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al potenciar la probabilidad de apertura (o apertura y 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 los 18 años ya sean homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del*. En dicho ensayo, 10 pacientes (homocigotos para *F508del*) completaron la dosis solo con 400 mg de lumacaftor cada 12 horas durante 28 días luego de agregar 250 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 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 a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 3), que se llevó a cabo en 58 pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad (homocigotos para *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.

Los cambios en el cloruro del sudor en respuesta a lumacaftor/ivacaftor también se evaluaron en un estudio clínico a rótulo abierto de 24 semanas de duración (Ensayo 6), que se llevó a cabo en 60 pacientes con FQ de 2 a 5 años de edad (homocigotos para la *F508del*) que recibieron 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas o 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 24 semanas. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor demostró una reducción en el cloruro del sudor a la semana 4 que se mantuvo hasta la semana 24. La media del cambio absoluto desde el inicio en el cloruro del sudor fue -31.7 mmol/l (95% CI: -35.7, 27.6) en 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 en el cloruro del sudor desde la semana 24 a la semana 26 después del período de reposo farmacológico de dos semanas fue un aumento de 33.0 mmol/l (95% CI: 28.9, 37.1; P<0.0001).

Los cambios en el cloruro del sudor en respuesta a lumacaftor/ivacaftor se evaluaron en un ensayo clínico a rótulo abierto de 24 semanas (Ensayo 7) en 46 pacientes con FQ, de 1 a 2 años de edad (homocigotos para *F508del*) que recibieron 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor (paciente que pesaba entre 7 kg y <9 kg en la selección), 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor (paciente que pesaba entre 9 kg y <14 kg en la selección), lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg (paciente que pesaba ≥14 kg en la selección), cada 12 horas durante 24 semanas. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor demostró una reducción en el cloruro del sudor en la semana 4 que se mantuvo hasta la semana 24. El cambio absoluto medio desde el inicio en el cloruro del sudor en la semana 24 fue de -29.1 mmol/L (IC del 95%: -34.8, -23.4). Además,

también se evaluó el cloruro del sudor después de un período de lavado de 2 semanas para evaluar la respuesta a la ausencia de fármaco. El cambio absoluto medio en el cloruro del sudor desde la semana 24 hasta la semana 26 después del período de lavado de 2 semanas fue de 27.3 mmol/l (IC del 95%: 22.3, 32.3).

No hubo correlación directa entre la disminución en los niveles de cloruro en el sudor y la mejora en la función pulmonar ($ppFEV_1$).

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 cardiaca 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 cardiaca 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 4: Media (DT) de los parámetros farmacocinéticos de lumacaftor e ivacaftor en estado estacionario en sujetos con FQ

	Fármaco	**$C_{máx.}$ (µg/mL)**	**$t_{½}$* (h)**	**$ABC_{0-12\ h}$ (µg·h/mL)**
400 mg de lumacaftor cada 12 horas	Lumacaftor	25.0 (7.96)	25.2 (9.94)	198 (64.8)
250 mg de ivacaftor cada 12 horas	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) de la $t_{máx.}$ de ivacaftor fue 4.0 horas, aproximadamente (2.0; 6.0) en estado alimentado.

Distribución
Lumacaftor se une aproximadamente en un 99% 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 se une aproximadamente en un 99% 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/h (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
Población pediátrica

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

Tabla 5: Promedio de desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés) al lumacaftor e ivacaftor por grupo etario

Grupo etario	Peso	Dosis	Desviación estándar (SD)* al lumacaftor ABC_{ss} (µg·h/mL)	Desviación estándar (SD)** al ivacaftor ABC_{ss} (µg·h/mL)
Pacientes de 1 a <2 años	7 kg a <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg cada 12 horas.	234	7.98
	9 kg a <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg cada 12 horas.	191 (40.6)	5.35 (1.61)
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg cada 12 horas.	116	5.82
Pacientes de 2 a 5 años	<14 kg	100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas.	180 (45.5)	5.92 (4.61)
	≥14 kg	150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor cada 12 horas.	217 (48.6)	5.90 (1.93)
Pacientes de 6 a 11 años	-	200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas.	203 (57.4)	5.26 (3.08)
Pacientes de 12 a <18 años	-	400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas.	241 (61.4)	3.90 (1.56)

*La desviación estándar promedio (SD) al lumacaftor ABC_{ss} es comparable a la desviación estándar ABC_{ss} en pacientes de 12 años o más, a quienes se ha administrado comprimidos ORKAMBI.

**La desviación estándar promedio (SD) al ivacaftor ABC_{ss} es comparable a la desviación estándar ABC_{ss} en pacientes de 12 años o más, a quienes se ha administrado comprimidos ORKAMBI.

Pacientes de sexo masculino y femenino
La farmacocinética de ORKAMBI se evaluó utilizando 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.

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

Pacientes con insuficiencia hepática
Después de múltiples dosis de lumacaftor/ivacaftor durante 10 días, los sujetos con función hepática moderadamente insuficiente (Escala de Child-Pugh clase B, puntaje de 7 a 9) tuvieron aproximadamente un 50% más de exposición ($ABC_{0\text{-}12\ h}$) 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 de Child-Pugh clase A, puntaje de 5 a 6) o grave (Escala de Child-Pugh clase C, puntaje de 10 a 15) que recibieron 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 interacción medicamentosa con lumacaftor/ivacaftor y otros fármacos que es probable que se administren en conjunto con fármacos que se utilizan con frecuencia como sondas en los estudios de interacción farmacocinética *[ver Interacciones medicamentosas (7)]*.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para 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 fármacos para afectar a 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 (5.6) e Interacciones medicamentosas (7)]*.

En la Tabla 6, se muestran los efectos de los fármacos administrados conjuntamente en la exposición de lumacaftor e ivacaftor *[ver Posología y forma de administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.6), e Interacciones medicamentosas (7)]*.

Tabla 6: Impacto de otros medicamentos en 200 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas				
Medicamento administrado conjuntamente	**Dosis del medicamento administrado conjuntamente**	**Efecto en farmacocinética***	**Proporción media (90% del intervalo de confianza) de lumacaftor e ivacaftor Sin efecto=1.0**	
			ABC	**$C_{máx.}$**
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 llevó 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 hembra y macho, respectivamente. Lumacaftor dio negativo para genotoxicidad en los siguientes ensayos: La prueba 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 macho y hembra 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: La prueba 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.*

Ivacaftor afectó los índices de fertilidad y rendimiento reproductivo en ratas macho y hembra 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 macho y hembra 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) a partir de los 18 años de edad cuyo $ppFEV_1$ en la selección 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 del $ppFEV_1$ dependiente de la dosis en comparación con placebo. Los cambios del día 1 en el día 28 en $ppFEV_1$ 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 $ppFEV_1$ 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

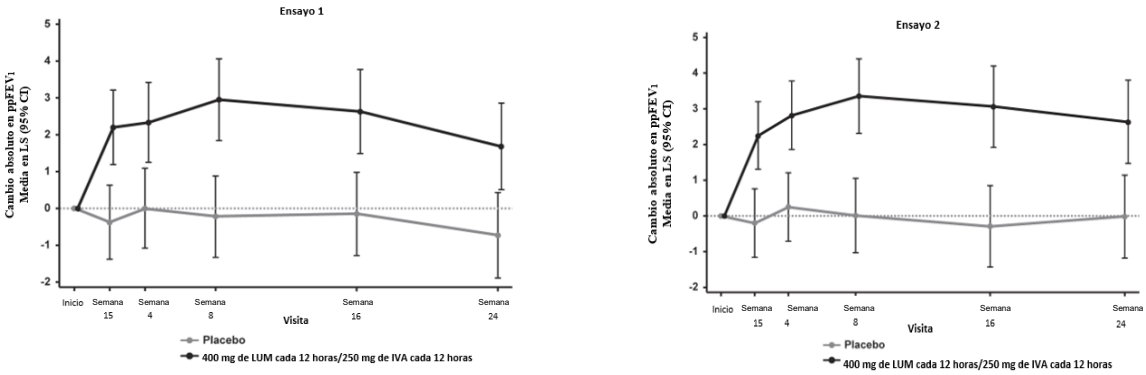
Se evaluó la eficacia de ORKAMBI en pacientes con FQ que son homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* en dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de 24 semanas (Ensayos 1 y 2) en 1108 pacientes clínicos estables con FQ, de los cuales 369 pacientes recibieron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

El ensayo 1 evaluó a 549 pacientes con FQ a partir de los 12 años (edad media 25.1 años) con $ppFEV_1$ en la selección entre 40 y 90 [media de $ppFEV_1$ 60.7 en el inicio (rango: 31.1 a 94.0)]. El ensayo 2 evaluó a 559 pacientes a partir de los 12 años (edad media 25.0 años) con $ppFEV_1$ en una detección entre 40 y 90 [media de $ppFEV_1$ 60.5 en el inicio (rango: 31.3 a 99.8)]. Se excluyó a los pacientes que presentaban antecedentes de colonización con organismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, o *Mycobacterium abscessus*, o que presentaban 3 o más resultados anormales en pruebas de la función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina [*alkaline phosphatase*, AP], gammaglutamil transferasa [GGT] ≥3 x el ULN o bilirrubina total ≥2 x el 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 mg 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).

El criterio de valoración principal de eficacia en ambos ensayos fue el cambio en la función pulmonar según se determinó por el cambio absoluto en el inicio en $ppFEV_1$ 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 provocó una mejora estadísticamente significativa en el $ppFEV_1$. La diferencia del tratamiento entre ORKAMBI y el placebo para el cambio de la media absoluta en $ppFEV_1$ 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 (ver Figura 1). Se observaron mejoras en $ppFEV_1$ sin importar la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo ni la región geográfica.

Figura 1. Cambio absoluto desde el inicio en cada visita en el porcentaje previsto de FEV_1 en el ensayo 1 y ensayo 2.



LS = Mínimos Cuadrados; q12h = cada 12 horas

Las variables secundarias clave de eficacia incluyeron el cambio relativo desde el inicio de $ppFEV_1$ 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, por ejemplo tos, producción de esputo y dificultad para respirar; la proporción de pacientes que alcanzaron ≥5% del cambio relativo desde el inicio de $ppFEV_1$ 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 7: 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 ppFEV$_1$ 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/m^2)	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 ppFEV$_1$ 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)

*En cada ensayo, se llevó a cabo un procedimiento de prueba jerárquico en cada grupo de tratamiento activo para los criterios de valoración primarios y secundarios en comparación con placebo; en cada paso, se requirió un valor de *P*≤0.0250 y que todas las pruebas previas también cumplieran con este nivel de significación para brindar significación estadística.
† Valorado como el promedio de los efectos del tratamiento en la semana 16 y la semana 24.
‡ Indica significación estadística confirmada en el proceso analítico jerárquico. Otras medidas de eficacia se consideraron no significantes estadísticamente.

16 CÓMO SE PRESENTA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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 "1V125" 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 cajas semanales con 7 tiras de blíster diarias con 4 comprimidos por tira).	**NDC** 51167-700-02

Los gránulos orales ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) se presentan como gránulos pequeños de color blanco a blancuzco y en sobres de dosis unitaria de la siguiente manera:

Caja de 56 sobres (con 56 sobres de dosis unitaria de 75 mg de lumacaftor/94 mg de ivacaftor por sobre)	**NDC** 51167-122-01
Caja de 56 sobres (con 56 sobres de dosis unitaria de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor por sobre)	**NDC** 51167-900-01
Caja de 56 sobres (con 56 sobres de dosis unitaria de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor por sobre)	**NDC** 51167-500-02

Conservar a 20 °C - 25 °C (68 °F -77 °F); oscilaciones permitidas hasta 15 °C -30 °C (59 °F -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 para el Paciente).

Enfermedad hepática avanzada

Infórmeles a los pacientes que el deterioro de la función hepática, como encefalopatía hepática, en pacientes con enfermedad hepática avanzada ocurrió en algunos pacientes tratados con ORKAMBI. Se ha reportado descompensación de la función hepática, como insuficiencia hepática que provocó la muerte, en pacientes con FQ que tenían cirrosis con hipertensión portal preexistente, mientras recibían ORKAMBI *[ver Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Anormalidades en la función y los exámenes hepáticos

Informe a los pacientes que se han producido 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 terapia y anualmente a partir de entonces. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan síntomas consistentes con hepatotoxicidad *[ver Advertencias y precauciones (5.2)]*.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen angiodema y anafilaxia, son posibles debido al uso de ORKAMBI. Informe a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como erupción, urticaria, picazón, hinchazón de la cara, opresión en el pecho y sibilancias. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de ORKAMBI inmediatamente y que se comuniquen con su médico o acudan al departamento de emergencias si se presentan estos síntomas.

Eventos respiratorios

Informe a los pacientes que las molestias torácicas, la disnea y la respiración anormal fueron más frecuentes durante el inicio del tratamiento con ORKAMBI, especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, y que deben ponerse en contacto con su proveedor de atención médica si desarrollan alguno de estos síntomas *[ver Advertencias y precauciones (5.4)]*.

Efecto sobre la presión arterial

Informar a los pacientes que se ha observado un aumento de la presión arterial en algunos pacientes tratados con ORKAMBI y que se recomienda el control periódico de su presión arterial durante el tratamiento y comunicarse con su proveedor de atención médica si desarrollan presión arterial elevada o si notan elevaciones en la presión arterial alta preexistente *[ver Advertencias y precauciones (5.5)]*.

Interacciones medicamentosas con inhibidores e inductores de CYP3A

- Aconseje a los pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, suplementos herbales y dietéticos. Aconseje a los pacientes que eviten los productos que contengan toronja (pomelo) durante la primera semana después del inicio del tratamiento con ORKAMBI *[ver Posología y forma de administración (2.3), Advertencias y precauciones (5.6) e Interacciones medicamentosas (7)]*.
- Instruir a las pacientes posmenárquicas, incluidas las mujeres en edad reproductiva, sobre métodos alternativos de control de la natalidad porque no se puede depender de los anticonceptivos hormonales como un método eficaz de anticoncepción. ORKAMBI puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y existe una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la menstruación cuando se administran junto con ORKAMBI *[ver Advertencias y precauciones (5.6), Reacciones adversas (6.1) e Interacciones medicamentosas (7.11)]*.

Cataratas

Infórmeles a los pacientes que se han destacado anormalidades en los cristalinos (cataratas) en algunos niños y adolescentes que recibieron ORKAMBI. Informe a los pacientes pediátricos y a sus cuidadores que se someterán a exámenes oftalmológicos antes de iniciar y durante el tratamiento con ORKAMBI. Aconseje a los pacientes pediátricos y/o a sus cuidadores que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan cambios en la visión *[ver Advertencias y precauciones (5.7)]*.

Administración

Infórmeles a los pacientes que ORKAMBI debe tomarse con alimentos con contenido graso. Una dieta típica de FQ cumplirá con este requisito. Ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen huevos, aguacate, nueces, manteca, mantequilla de maní, pizza de queso, leche materna, fórmula infantil, productos lácteos enteros (como leche, queso y yogur enteros), etc. *[ver Posología y forma de administración (2.1) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Infórmeles a los pacientes y cuidadores que los gránulos de ORKAMBI para uso oral deben mezclarse con una cucharadita (5 mL) de alimento blando o líquido adecuados para la edad y que se deben consumir por completo para garantizar una administración segura de toda la dosis. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Una vez mezclado, el producto ha demostrado ser estable durante una hora, y, por lo tanto, debe consumirse durante este período. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos apropiados incluyen puré de frutas o vegetales, yogur o pudín saborizados, puré de manzana, agua, leche, leche materna, fórmula infantil o jugo.

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 saltarse 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)]*.

VERTEX

Fabricado para
Vertex Pharmaceuticals Incorporated
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210

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.
©2024 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS
VXR-US-22-2200100 (v4.0)

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
ORKAMBI (or-KAM-bee)
(lumacaftor e ivacaftor) comprimidos orales
(lumacaftor e ivacaftor) gránulos orales

¿Qué es ORKAMBI?

- ORKAMBI es un medicamento recetado que se usa para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en personas a partir de 1 año de edad que presentan dos copias de la mutación *F508del (F508del/F508del)* en el gen *CFTR*.
- ORKAMBI no se debe usar en pacientes que no presenten dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

Se desconoce si ORKAMBI es seguro y eficaz en niños menores de 1 año.

Antes de tomar ORKAMBI, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si:

- tiene o ha tenido problemas hepáticos
- es alérgico a ORKAMBI o a cualquiera de los ingredientes de ORKAMBI. Consulte la Información para el Paciente al final de este folleto para revisar la lista completa de ingredientes de ORKAMBI
- tiene problemas renales
- tiene problemas pulmonares
- ha recibido un trasplante de órganos
- está utilizando anticonceptivos (anticonceptivos hormonales, incluidos los de administración oral, inyectable, transdérmica o implantables). No deben utilizarse métodos anticonceptivos hormonales mientras se toma ORKAMBI. Hable con su médico sobre el método anticonceptivo más adecuado para utilizar mientras toma ORKAMBI
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si ORKAMBI dañará a su bebé nonato. Usted y su médico deben decidir si tomará ORKAMBI mientras esté embarazada
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ORKAMBI pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si tomará ORKAMBI mientras esté amamantando

Infórmele a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los recetados y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

ORKAMBI puede afectar el modo en que funcionan otros medicamentos y otros medicamentos pueden afectar la forma en que funciona ORKAMBI. Es posible que la dosis de ORKAMBI se deba ajustar cuando se toma con ciertos medicamentos. Pídale a su médico o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no está seguro.

En especial, debe informarle a su médico si toma:

- antibióticos como rifampicina (RIFAMATE®, RIFATER®) o rifabutina (MYCOBUTIN®)
- medicamentos para las convulsiones como fenobarbital, carbamazepina (TEGRETOL®, CARBATROL®, EQUETRO®) o fenitoína (DILANTIN®, PHENYTEK®)
- sedantes y ansiolíticos como triazolam (HALCION®) o midazolam (DORMICUM®, HYPNOVEL® y VERSED®)
- medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, everolimús (ZORTRESS®), sirolimús (RAPAMUNE®) o tacrolimús (ASTAGRAF XL®, ENVARSUS® XR, PROGRAF® y PROTOPIC®)
- hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
- medicamentos antifúngicos, que incluyen ketoconazol, itraconazol (como SPORANOX®), posaconazol (como NOXAFIL®) o voriconazol (como VFEND®)
- antibióticos, que incluyen telitromicina, claritromicina (como BIAXIN®) o eritromicina (como ERY-TAB®)

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y al farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar ORKAMBI?

- Tome ORKAMBI exactamente como se lo indica su médico.
- **Siempre tome los comprimidos o gránulos ORKAMBI con alimentos con contenido graso**. Ejemplos de alimentos con contenido graso incluyen huevos, aguacate, nueces, manteca, mantequilla de maní, pizza de queso, leche materna, fórmula infantil o productos lácteos enteros (como leche, queso y yogur enteros).
- Tome sus dosis de ORKAMBI cada **12** horas.
- Comprimidos ORKAMBI (a partir de los 6 años):
  - Cada caja de ORKAMBI contiene 4 cartones semanales.
  - Cada cartón contiene 7 tiras de blíster diarias.
  - Cada tira de blíster contiene 4 comprimidos para que pueda tomar 2 comprimidos por la mañana y 2 comprimidos por la noche.
  - Puede cortar por la línea de puntos para separar la dosis matutina de la nocturna.
  - Para tomar la dosis de la mañana, retire el papel de atrás de la tira de blíster (no presione el comprimido a fin de

sacarlo a través del papel) para sacar 2 comprimidos ORKAMBI y tómelos con alimentos con contenido graso.
  - 12 horas después de su dosis anterior, abra otra tira del blíster (no presione el comprimido a fin de sacarlo a través del papel) para sacar 2 comprimidos ORKAMBI y tómelos con alimentos con contenido graso.
- Gránulos orales ORKAMBI (1 año a 6 años):
  - Sostenga el sobre con la línea de corte hacia arriba.
  - Sacuda el paquete suavemente para asentar los gránulos ORKAMBI.
  - Rompa o corte el sobre para abrirlo a lo largo de la línea de corte.
  - Con cuidado, vierta todos los gránulos ORKAMBI junto con una cucharadita (5 ml) de alimento blando o líquido en un recipiente pequeño (como un cuenco vacío).
  - El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Ejemplos de alimentos blandos o líquidos incluyen puré de frutas o vegetales, yogur o pudín saborizados, puré de manzana, agua, leche, leche materna, fórmula infantil o jugo. Mezcle los gránulos ORKAMBI con alimentos o líquidos.
  - Después del mezclado, administre ORKAMBI dentro del lapso de 1 hora. Asegúrese de que el paciente se tome todo el medicamento.
  - Administre un alimento con contenido graso para niños justo antes o después de la dosis de gránulos ORKAMBI (ver los ejemplos arriba).
- Si olvida una dosis **dentro de las 6 horas** de cuando generalmente la toma, tome su dosis con alimentos con contenido graso lo antes posible.
- Si olvida una dosis y transcurrieron **más de 6 horas** del horario en que generalmente la toma, **sáltese solo esa dosis** y tome la siguiente cuando generalmente la toma. **No** tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar la dosis que olvidó.
- Infórmele a su médico si deja de tomar ORKAMBI por más de 1 semana. Su médico quizá deba cambiar su dosis de ORKAMBI u otros medicamentos que toma.

¿Qué debo evitar mientras tomo ORKAMBI?

No coma ni beba productos que contengan toronja (pomelo) durante la primera semana de tratamiento con ORKAMBI. Comer o beber productos que contienen toronja (pomelo) puede aumentar la cantidad de ORKAMBI en su sangre.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ORKAMBI?

ORKAMBI puede provocar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Deterioro de la función hepática** en personas con enfermedad hepática grave. El deterioro de la función hepática puede ser grave o provocar la muerte. Hable con su médico si le han informado que tiene una enfermedad hepática, ya que es posible que su médico deba ajustar la dosis de ORKAMBI.
- **Niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre,** lo que puede ser un signo de daño hepático en personas que han recibido ORKAMBI. Su médico le hará análisis de sangre para controlar su hígado:
  - antes de que empiece a tomar ORKAMBI
  - cada 3 meses durante el primer año que tome ORKAMBI
  - una vez al año mientras tome ORKAMBI

Llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de problemas hepáticos:

- dolor o malestar en el área superior derecha del estómago (abdomen)
- color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos
- pérdida del apetito
- náuseas o vómitos
- orina oscura y de color ámbar
- confusión

- **Reacciones alérgicas graves** han ocurrido en personas que recibieron tratamiento con ORKAMBI. Llame a su médico o diríjase inmediatamente a la sala de emergencias si presenta síntomas de una reacción alérgica. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir:
  - erupción o urticaria
  - opresión en el pecho o la garganta, o dificultad para respirar
  - hinchazón de la cara, los labios y/o la lengua, o dificultad para tragar
  - aturdimiento o mareo
- **Problemas respiratorios**, como por ejemplo problemas para respirar, falta de aire u opresión en el pecho en pacientes que comienzan a tomar ORKAMBI, especialmente en pacientes con función pulmonar deficiente. Llame a su médico de inmediato si presenta estos síntomas.
- **Aumento de la presión arterial** en algunas personas que han recibido ORKAMBI. Llame a su médico de inmediato si tiene un aumento de la presión arterial.
- **Anomalía del cristalino (cataratas)** en algunos niños y adolescentes que han recibido ORKAMBI. Si usted es niño o adolescente, su médico debe hacerle exámenes oftalmológicos antes de y durante el tratamiento con ORKAMBI para

detectar la presencia de cataratas.

Los efectos secundarios más frecuentes de ORKAMBI incluyen:

- problemas respiratorios, como falta de aire u opresión en el pecho
- náuseas
- diarrea
- fatiga
- aumento en una enzima de la sangre, llamada creatina fosfocinasa
- erupción
- gases
- resfriado, incluyendo dolor de garganta y congestión o secreción nasal
- gripe o síntomas similares a la gripe
- períodos (menstruaciones) irregulares, faltantes o anormales y aumento en la cantidad de sangrado menstrual

Otros efectos secundarios en niños

Los efectos secundarios observados en niños son similares a los observados en adultos y adolescentes. Otros efectos secundarios frecuentes observados en niños incluyen:

- tos con esputo
- congestión nasal
- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- aumento del esputo

Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ORKAMBI. Llame a su médico para recibir asesoramiento sobre los efectos secundarios.

Puede reportar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ORKAMBI?

- Conserve ORKAMBI a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga ORKAMBI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de ORKAMBI.

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines además de los que se enumeran en un folleto de Información para el Paciente. No utilice ORKAMBI para una afección para la cual no se recetó. No les dé ORKAMBI a otras personas, aun si presentan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre ORKAMBI que esté escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ORKAMBI?

Comprimidos ORKAMBI:

Ingredientes activos: lumacaftor e ivacaftor

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, estearato de magnesio, povidona y laurilsulfato sódico.

La película que recubre el 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.

Gránulos orales ORKAMBI

Ingredientes activos: lumacaftor e ivacaftor

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, povidona y laurilsulfato sódico.

VERTEX

Fabricado para: Vertex Pharmaceuticals Incorporated, 50 Northern Avenue, Boston, MA 02210
Para obtener más información, visite www.orkambi.com o llame al 1-877-752-5933.
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.
© 2023 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 08/2023
VXR-US-22-2200100 (v4.0)