

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos oblongos de color rosa (dimensiones 14 x 7,6 x 4,9 mm), con la impresión “1V125” en tinta negra en una cara.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos oblongos de color rosa (dimensiones 14 x 8,4 x 6,8 mm), con la impresión “2V125” en tinta negra en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Orkambi está indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad y mayores homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística deben prescribir Orkambi. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de la mutación *F508del* en ambos alelos del gen *CFTR*.

Posología

Para las recomendaciones posológicas habituales, ver la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Orkambi recomendada en pacientes de 6 años de edad y mayores		
Edad	Dosis de Orkambi	Dosis diaria total
6 a 11 años	Dos comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor
12 años y mayores	Dos comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor

Orkambi se debe tomar con alimentos que contengan grasas. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de la administración (ver sección 5.2).

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas, se debe tomar la dosis programada de Orkambi con alimentos que contengan grasas. Si han transcurrido más de 6 horas, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicie la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando Orkambi. Sin embargo, cuando se inicie la administración de Orkambi en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis a un comprimido al día (dosis diaria total de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años; dosis diaria total de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 12 años y mayores) durante la primera semana de tratamiento para tener en cuenta el efecto inductor de lumacaftor en estado estacionario. Tras este periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada.

Si se interrumpe la administración de Orkambi durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe reducir la dosis de Orkambi a un comprimido al día durante la primera semana de reanudación del tratamiento. Tras este periodo, se debe continuar con la dosis diaria recomendada (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), se recomienda una reducción de la dosis.

No hay experiencia del uso de Orkambi en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, tras sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento, Orkambi se debe utilizar con precaución a una dosis reducida (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver la Tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática		
Insuficiencia hepática	Ajuste de la dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor <i>Para pacientes de 12 años y mayores</i> 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	2 comprimidos por la mañana + 1 comprimido por la noche (12 horas más tarde)	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor <i>Para pacientes de 12 años y mayores</i> 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	<i>Para pacientes de 6 a 11 años</i> 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor) <i>Para pacientes de 12 años y mayores</i> 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución si se utiliza Orkambi en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Orkambi en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Orkambi en niños menores de 6 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros (es decir, los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos). Los pacientes pueden empezar a tomar Orkambi cualquier día de la semana.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con FQ heterocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*

Lumacaftor/ivacaftor no es eficaz en pacientes con FQ con la mutación *F508del* en un alelo más el segundo alelo con una mutación previsible de originar una falta de producción de CFTR o que no responde a ivacaftor *in vitro* (ver sección 5.1).

Pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR*

No se ha estudiado lumacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ con una mutación de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR* en un alelo, con o sin la mutación *F508del* en el otro alelo. Dado que la

exposición de ivacaftor se reduce de forma muy significativa cuando se administra en combinación con lumacaftor, no se debe utilizar lumacaftor/ivacaftor en estos pacientes.

Acontecimientos respiratorios

Los acontecimientos respiratorios (p. ej., molestia torácica, disnea y respiración anómala) fueron más frecuentes al comenzar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. Se observaron acontecimientos respiratorios graves con más frecuencia en pacientes con un porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un ppVEF₁ <40 es limitada, por lo que se recomienda un control adicional de estos pacientes durante el comienzo del tratamiento (ver sección 4.8). Se ha observado también una reducción transitoria del VEF₁ en algunos pacientes tras iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor. No existe ninguna experiencia de inicio del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con una exacerbación pulmonar, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes que presenten una exacerbación pulmonar.

Efecto en la presión sanguínea

Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. Se debe controlar periódicamente la presión sanguínea a todos los pacientes durante el tratamiento (ver sección 4.8).

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

Los pacientes con FQ pueden presentar anomalías en la función hepática, entre ellas enfermedad hepática avanzada. Se ha notificado un empeoramiento de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor se debe utilizar con precaución en los pacientes con enfermedad hepática avanzada y únicamente si los beneficios esperados superan los riesgos. Si se utiliza lumacaftor/ivacaftor en estos pacientes, se les debe controlar estrechamente tras el inicio del tratamiento y se les debe reducir la dosis (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Acontecimientos hepatobiliares

Se han notificado aumentos de las aminotransferasas en los pacientes con FQ tratados con lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estos aumentos se han asociado a aumentos simultáneos de la bilirrubina sérica total.

Ya que no se puede descartar una asociación con la lesión hepática, se recomienda realizar las pruebas de la función hepática (ALAT, ASAT y bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En los pacientes con antecedentes de aumentos de ALAT, ASAT o bilirrubina, se debe considerar un control más frecuente.

En el caso de un aumento significativo de ALAT o ASAT, con o sin un aumento de la bilirrubina (ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN], o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con valores de bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar la administración (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Interacciones con otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o con sustratos de CYP3A con estrecho margen terapéutico (ver sección 4.5).

Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con Orkambi (ver sección 4.5).

Inductores potentes de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato de CYP3A4 y de CYP3A5. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) (ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución si se utiliza lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado a ivacaftor (ver sección 5.3). Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Pacientes después de un trasplante de órganos

Lumacaftor/ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para consultar las interacciones con los inmunosupresores.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a la exposición a las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacciones medicamentosas para 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas es el mismo que para 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas.

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A e ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Existe la posibilidad de que otros medicamentos afecten a lumacaftor/ivacaftor cuando se administran de forma concomitante, así como la posibilidad de que lumacaftor/ivacaftor afecte a otros medicamentos.

Potencial de otros medicamentos de afectar a lumacaftor/ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, no afectó a la exposición de lumacaftor, aunque aumentó la exposición de ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto inductor de lumacaftor en CYP3A, en estado estacionario, no se espera que la exposición neta de ivacaftor cuando se administra junto con un inhibidor de CYP3A supere la exposición observada cuando se administra sin lumacaftor a una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de ivacaftor en monoterapia.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inicia la administración de inhibidores de CYP3A en pacientes que estén tomando lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia la administración de lumacaftor/ivacaftor en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

Inductores de CYP3A

La administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, tuvo un efecto mínimo en la exposición de lumacaftor, aunque disminuyó la exposición de ivacaftor

(AUC) en un 57 %. Por lo tanto, no recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con inductores potentes de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4).

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

Potencial de lumacaftor/ivacaftor de afectar a otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un inductor potente de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor sea la inducción potente de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos (ver sección 4.4).

Sustratos de P-gp

Los estudios *in vitro* indicaron que lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, en un estudio clínico con ivacaftor en monoterapia se demostró que ivacaftor es un inhibidor débil de P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. ej., digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

No se ha estudiado *in vivo* la interacción con los sustratos de CYP2B6 y CYP2C. Los estudios *in vitro* sugieren que lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, 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 lumacaftor/ivacaftor puede alterar (es decir, aumentar o disminuir) la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9, disminuir la exposición de los sustratos de CYP2C19 y disminuir considerablemente la exposición de los sustratos CYP2B6.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor de interactuar con los transportadores

Los experimentos *in vitro* muestran que lumacaftor es un sustrato de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés). La administración conjunta de Orkambi con medicamentos que inhiben la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de lumacaftor. Lumacaftor inhibe el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3. Lumacaftor e ivacaftor son inhibidores de la BCRP. La administración conjunta de Orkambi con medicamentos que son sustratos del transporte mediado por OAT1/3 y BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos. Lumacaftor e ivacaftor no son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3 ni del transportador de cationes orgánicos (OCT) 1 y 2. Ivacaftor no es un inhibidor de OAT1 y OAT3.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas

En la Tabla 3 se muestra el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. La información recogida en esta tabla procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en “Comentario clínico” en la Tabla 3 se basan en los estudios de interacciones medicamentosas, la relevancia clínica o las interacciones previstas debido a las vías de eliminación. En primer lugar se enumeran las interacciones medicamentosas de mayor relevancia clínica.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antialérgicos: montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe realizar un control clínico adecuado, que sea razonable, cuando se administra junto con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
fexofenadina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ fexofenadina Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de fexofenadina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de fexofenadina.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia el tratamiento con claritromicina o con telitromicina en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor. Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar un antibiótico alternativo, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina.
	↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivantes. Las exposiciones de ivacaftor y del anticonvulsivante pueden verse significativamente disminuidas, lo que puede reducir la eficacia de ambos principios activos.
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Antimicóticos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antimicóticos	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inician estos antimicóticos en pacientes que toman lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un comprimido al día durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman estos antimicóticos.
	↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antimicóticos. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para detectar infecciones micóticas intercurrentes si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos antimicóticos, lo que puede reducir su eficacia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol.
	↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como medicamento sin alterar; sin embargo, se ha observado una disminución modesta en la exposición de fluconazol con inductores potentes	Puede ser necesario aumentar la dosis de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Antiinflamatorios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampicina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por los antimicobacterianos ↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↔ rifampicina, rifapentina	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antimicobacterianos. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor. Puede ser necesario aumentar la dosis de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, lo que puede reducir su eficacia.
Benzodiazepinas: midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá las exposiciones de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluidos los orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran junto con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizados tras un trasplante de órganos)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de los mismos. No se ha estudiado el uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con un trasplante de órganos.
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Fitoterapias: hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con la hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor se verá disminuida, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la posible inducción o inhibición de P-gp	Se debe controlar la concentración sérica de digoxina y se debe ajustar la dosis para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede afectar a la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: dabigatrán	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ dabigatrán Debido a la posible inducción o inhibición de la P-gp	Se debe realizar un control clínico adecuado cuando se administra junto con lumacaftor/ivacaftor. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de dabigatrán.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	Se debe controlar el índice internacional normalizado (INR) cuando se requiere la administración conjunta de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede afectar a la exposición de warfarina.
Antidepresivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
bupropión	↔ LUM, IVA ↓ bupropión Debido a la inducción de CYP2B6 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de bupropión para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de bupropión, lo que puede reducir su eficacia.
Corticoesteroides sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de estos corticoesteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir las exposiciones de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Antihistamínicos H₂: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido al potencial de inducción o inhibición de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.

Tabla 3: Interacciones medicamentosas establecidas y otras potencialmente significativas: recomendaciones de dosificación para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase del medicamento concomitante:		
Nombre del principio activo	Efecto	Comentario clínico
Hipoglucemiantes orales: repaglinida	↔ LUM, IVA ↓ repaglinida Debido a la inducción de CYP3A/2C8 por LUM	Puede ser necesario aumentar la dosis de repaglinida para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de repaglinida, lo que puede reducir su eficacia.
Nota: ↑ = aumentar, ↓ = reducir, ↔ = sin cambios; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. *Según los estudios clínicos de interacciones medicamentosas. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas son las previstas.		

Falsos positivos en las pruebas de detección de THC en orina

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC) en orina en pacientes que reciben Orkambi. Se debe considerar un método de confirmación alternativo para verificar los resultados.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de lumacaftor/ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con lumacaftor e ivacaftor no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, observándose efectos con ivacaftor únicamente con dosis maternas tóxicas (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de lumacaftor/ivacaftor durante el embarazo, a no ser que el estado clínico de la madre requiera tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Lactancia

Se desconoce si lumacaftor y/o ivacaftor y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado que lumacaftor e ivacaftor se excretan en la leche materna de las ratas. Por tanto, no se pueden descartar los riesgos para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Lumacaftor no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra. Ivacaftor afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra. No se observaron efectos en los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis ≤100 mg/kg/día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ivacaftor, uno de los componentes activos de Orkambi, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Ivacaftor puede producir mareos (ver sección 4.8).

Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos mientras toman Orkambi que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años de edad y mayores que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios de fase III controlados con placebo y agrupados fueron disnea (el 14,0 % frente al 7,8 % con placebo), diarrea (el 11,0 % frente al 8,4 % con placebo) y náuseas (el 10,2 % frente al 7,6 % con placebo).

Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5 % de los pacientes incluyeron acontecimientos hepatobiliares, p. ej., aumento de las aminotransferasas, hepatitis colestásica y encefalopatía hepática.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios de fase 3, controlados con placebo y de 24 semanas de duración (ensayos 1 y 2) en pacientes de 12 años de edad y mayores, y en un estudio controlado con placebo y de 24 semanas de duración (ensayo 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la tabla 4 y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos, la frecuencia y las reacciones adversas. También se incluyen en la tabla 4 las reacciones adversas observadas con ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis*
	Frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas, rinitis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea*, mareos*
	Poco frecuentes	Encefalopatía hepática†
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Dolor de oído*, molestia en el oído*, acúfenos*, hiperemia de la membrana timpánica*, trastorno vestibular*
	Poco frecuentes	Taponamiento del oído*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal*, disnea, tos productiva, expectoración aumentada
	Frecuentes	Respiración anómala, dolor bucofaríngeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal*, dolor abdominal alto, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Flatulencia, vómitos
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las aminotransferasas
	Poco frecuentes	Hepatitis colestásica‡
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Menstruación irregular, dismenorrea, metrorragia, bulto en la mama*
	Poco frecuentes	Menorragia, amenorrea, polimenorrea, inflamación de la mama*, ginecomastia*, trastorno del pezón*, dolor de pezón*, oligomenorrea
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Bacterias en el esputo*
	Frecuentes	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre
	Poco frecuentes	Aumento de la presión sanguínea

*Reacciones adversas y frecuencias observadas en estudios clínicos con pacientes que recibieron ivacaftor en monoterapia (un componente de Orkambi).

† 1 paciente de 738

‡ 2 pacientes de 738

Los datos de seguridad de 1029 pacientes de 12 años y mayores, homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* tratados con lumacaftor/ivacaftor durante un periodo adicional de hasta 96 semanas en el estudio de extensión de la seguridad y eficacia a largo plazo (ensayo 3), fueron similares a los de los estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración (ver sección 5.1).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos hepatobiliares

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 0,8 %, 2,0 % y 5,2 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 0,5 %, 1,9 % y 5,1 % en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas asociadas a las aminotransferasas fue del 5,1 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 4,6 % en los pacientes tratados con placebo. Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor presentaron reacciones adversas graves asociadas al hígado con aumento de las aminotransferasas, incluidos 3 casos de aumento simultáneo de la bilirrubina total. Tras interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor, los resultados de las pruebas de la función hepática volvieron a los valores basales o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes (ver sección 4.4).

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor en los estudios de fase III controlados con placebo, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumentos de ALAT, ASAT y bilirrubina, y encefalopatía hepática en un paciente. El acontecimiento ocurrió en los 5 días siguientes al inicio del tratamiento y remitió tras interrumpir lumacaftor/ivacaftor (ver sección 4.4).

Después de la comercialización, se han notificado casos de descompensación de la función hepática, incluido fallo hepático que da lugar a la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente junto con hipertensión portal tratados con lumacaftor/ivacaftor (ver sección 4.4).

Acontecimientos respiratorios

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (p. ej., malestar torácico, disnea y respiración anómala) fue del 26,3 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con el 17,0 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de estos acontecimientos fue mayor en los pacientes con un VEF₁ menor antes del tratamiento.

Aproximadamente las tres cuartas partes de los acontecimientos comenzaron durante la primera semana de tratamiento y en la mayoría de los pacientes remitieron sin interrumpir el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Durante un estudio clínico de fase IIIb abierto de 24 semanas de duración (ensayo 5) en 46 pacientes de 12 años de edad y mayores con enfermedad pulmonar avanzada ($ppVEF_1 < 40$) ($ppVEF_1$ medio basal de 29,1 [intervalo: 18,3 a 42,0]), la incidencia de acontecimientos respiratorios fue del 65,2 %. En el subgrupo de 28 pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4 %, y en los 18 pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a una dosis reducida (1 comprimido cada 12 horas durante un periodo de hasta 2 semanas y posteriormente cambiaron a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6 %. De los pacientes que comenzaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente presentó un acontecimiento respiratorio grave, a tres pacientes se les redujo posteriormente la dosis y tres pacientes suspendieron el tratamiento. No se observó ningún acontecimiento respiratorio grave, ninguna reducción de la dosis ni ninguna suspensión del tratamiento en los pacientes que comenzaron el tratamiento a la mitad de la dosis (ver sección 4.4).

Anomalías en la menstruación

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de acontecimientos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragia, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9 % en las mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor y del 1,7 % en las mujeres tratadas con placebo. Estos acontecimientos menstruales ocurrieron con más frecuencia en el subgrupo de mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0 %) que en las que no tomaban anticonceptivos hormonales (3,5 %) (ver sección 4.5). La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada, y no fueron graves. Entre las mujeres tratadas con lumacaftor/ivacaftor, aproximadamente dos tercios de estas reacciones remitieron y la mediana de duración fue de 10 días.

Aumento de la presión sanguínea

Durante los ensayos 1 y 2, se notificaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión sanguínea (p. ej., hipertensión, aumento de la presión sanguínea) en el 0,9 % (7/738) de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diastólica media fue de 3,1 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente. En los pacientes tratados con placebo (valor basal medio: 114 mmHg de sistólica y 69 mmHg de diastólica), el aumento máximo desde el valor basal de la presión sanguínea sistólica y diastólica media fue de 0,9 mmHg y 0,9 mmHg, respectivamente.

La proporción de pacientes que presentó un valor de presión sanguínea sistólica >140 mmHg o una presión sanguínea diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4 % y del 1,5 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con el 1,6 % y el 0,5 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Se evaluaron los datos de seguridad de 161 pacientes pediátricos de 6 a 11 años (ensayos 6 y 7) y de 194 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con FQ homocigotos para la mutación *F508del* y que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor en los estudios clínicos. En los ensayos 1 y 2 participaron pacientes de 12 a 17 años.

El perfil de seguridad en estos pacientes pediátricos es por lo general coherente con el de los pacientes adultos. En la Tabla 4 se incluyen reacciones adversas adicionales del ensayo 6.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas para pacientes de 6 a 11 años de edad

Acontecimientos hepatobiliares

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (ensayo 6), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8 , >5 o >3 veces el LSN fue del 5,3 %, 8,8 % y 19,3 %. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó

satisfactoriamente tras la interrupción en todos los pacientes con aumento de las aminotransferasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración en 204 pacientes de 6 a 11 años de edad (ensayo 7), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 1,0 %, 4,9 % y 12,6 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, y del 2,0 %, 3,0 % y 7,9 % en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. Dos pacientes del grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes del grupo de placebo suspendieron el tratamiento de forma permanente debido al aumento de las aminotransferasas.

Acontecimientos respiratorios

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración (ensayo 6) en 58 pacientes de 6 a 11 años de edad (el ppVEF₁ medio basal fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9 % (4/58).

Durante el estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (ensayo 7) en pacientes de 6 a 11 años de edad (el ppVEF₁ medio basal fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9 % en los pacientes tratados con placebo. Se observó un descenso del ppVEF₁ al inicio del tratamiento durante las evaluaciones de espirometría seriadas tras la administración. El cambio absoluto desde antes de la administración hasta 4-6 horas después de la administración fue de -7,7 el día 1 y de -1,3 el día 15 en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. El descenso observado tras la administración había remitido para la semana 16.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de lumacaftor/ivacaftor. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

Los acontecimientos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia de ≥ 5 % en el periodo de dosis supraterapéuticas en comparación con el periodo de dosis terapéuticas fueron cefalea, exantema generalizado y aumento de las aminotransferasas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos para el sistema respiratorio, código ATC: R07AX30

Mecanismo de acción

La proteína CFTR es un canal de cloruro que se encuentra presente en la superficie de las células epiteliales de múltiples órganos. La mutación *F508del* afecta a la proteína CFTR de múltiples formas, principalmente produciendo un defecto en el procesamiento y transporte celular que reduce la cantidad de CFTR en la superficie celular. La cantidad pequeña de *F508del*-CFTR que alcanza la superficie celular tiene una probabilidad baja de apertura del canal (apertura del canal defectuosa). Lumacaftor es un corrector de CFTR que actúa directamente en *F508del*-CFTR para mejorar su procesamiento y transporte celular, incrementando de este modo la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que facilita el aumento del transporte de cloruro al

potenciar la probabilidad de apertura (activación) del canal de la proteína CFTR en la superficie celular. El efecto combinado de lumacaftor e ivacaftor es el aumento de la cantidad y de la función de F508del-CFTR en la superficie celular, que da lugar a un aumento del transporte de los iones de cloruro. No se conocen los mecanismos exactos por los que lumacaftor mejora el procesamiento y el transporte celular de F508del-CFTR e ivacaftor potencia el F508del-CFTR.

Efectos farmacodinámicos

Efectos sobre el cloro en sudor

Se evaluaron los cambios de cloruro en el sudor generados como respuesta a lumacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor en un ensayo clínico de fase II, controlado con placebo y doble ciego realizado en pacientes con FQ de 18 años de edad y mayores. En este ensayo, 10 pacientes (homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*) completaron el tratamiento con 400 mg de lumacaftor en monoterapia cada 12 horas durante 28 días, seguido de la adición de 250 mg de ivacaftor cada 12 horas durante 28 días más, y 25 pacientes (homocigotos o heterocigotos para la mutación *F508del*) completaron el tratamiento con placebo. La diferencia del tratamiento entre 400 mg de lumacaftor en monoterapia cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio medio de cloruro en el sudor desde el valor basal hasta el día 28 fue estadísticamente significativa a $-8,2$ mmol/l (IC del 95 %: -14 ; -2). La diferencia del tratamiento entre la combinación de 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio medio de cloruro en el sudor desde el valor basal hasta el día 56 fue estadísticamente significativa a -11 mmol/l (IC del 95 %: -18 ; -4).

Se evaluaron los cambios de cloruro en el sudor generados como respuesta a lumacaftor/ivacaftor como parte de un estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración (ensayo 7) en 204 pacientes (103 recibieron 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y 101 recibieron placebo) con FQ de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor demostró una disminución estadísticamente significativa del cloruro en el sudor, en comparación con el placebo, que se mantuvo durante las 24 semanas de tratamiento. La diferencia del tratamiento (media de mínimos cuadrados) en el cloruro en el sudor para el cambio absoluto medio en el día 15 y en la semana 4, en comparación con el placebo, fue de $-20,8$ mmol/l (IC del 95 %: $-23,4$; $-18,2$; $P < 0,0001$). La diferencia del tratamiento (media de mínimos cuadrados) en el cloruro en el sudor para el cambio absoluto en la semana 24, en comparación con el placebo, fue de $-24,9$ mmol/l ($P < 0,0001$).

Cambios en el VEF₁

En el estudio de fase 2, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con FQ de 18 años de edad y mayores se evaluaron también los cambios en el ppVEF₁ en respuesta al tratamiento con lumacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor. La diferencia del tratamiento entre 400 mg de lumacaftor en monoterapia cada 12 horas y placebo evaluada como el cambio absoluto medio en el ppVEF₁ fue de $-4,6$ puntos porcentuales (IC del 95 %: $-9,6$; $0,4$) desde el valor basal hasta el día 28, de $4,2$ puntos porcentuales (IC del 95 %: $-1,3$; $9,7$) desde el valor basal hasta el día 56, y de $7,7$ puntos porcentuales (IC del 95 %: $2,6$; $12,8$; estadísticamente significativo) desde el día 28 hasta el día 56 (tras añadir ivacaftor al tratamiento con lumacaftor en monoterapia).

Disminución de la frecuencia cardiaca

Durante los estudios de fase III controlados con placebo de 24 semanas de duración, se observó una disminución máxima de la frecuencia cardiaca media de 6 latidos por minuto (lpm) desde el valor basal el día 1 y el día 15, aproximadamente de 4 a 6 horas después de la administración. A partir del día 15, no se controló la frecuencia cardiaca en el periodo posterior a la administración en estos estudios. A partir de la semana 4, el cambio en la frecuencia cardiaca media antes de la administración varió de 1 a 2 lpm por debajo del valor basal entre los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. El porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardiaca < 50 lpm en tratamiento fue del 11 % en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, en comparación con el 4,9 % en los pacientes tratados con placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos en pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

Se ha evaluado la eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en 1108 pacientes clínicamente estables con FQ, de los que 737 pacientes fueron aleatorizados al grupo tratado con lumacaftor/ivacaftor. Los pacientes de ambos estudios fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir 600 mg de lumacaftor una vez al día/250 mg de ivacaftor cada 12 horas, 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas, o placebo. Los pacientes tomaron el medicamento del estudio con alimentos grasos durante 24 semanas, además de los tratamientos prescritos para la FQ (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica). Los pacientes de estos ensayos eran elegibles para pasar al estudio de extensión enmascarada.

En el ensayo 1 se evaluó a 549 pacientes con FQ de 12 años de edad y mayores (edad media de 25,1 años) con un porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF₁ medio basal de 60,7 [intervalo: 31,1 a 94,0]). En el ensayo 2 se evaluó a 559 pacientes de 12 años de edad y mayores (edad media de 25,0 años) con un ppVEF₁ en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF₁ medio basal de 60,5 [intervalo: 31,3 a 99,8]). Se excluyó a los pacientes con antecedentes de colonización con microorganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* y a los pacientes con 3 o más pruebas de función hepática anómalas (ALAT, ASAT, FA, GGT ≥ 3 veces el LSN o bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN).

El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF₁ en la semana 24. Otras variables de eficacia incluyeron el cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF₁, el cambio absoluto desde el valor basal en el IMC, el cambio absoluto desde el valor basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R, la proporción de pacientes que alcanzaron el cambio relativo ≥ 5 % desde el valor basal en el ppVEF₁ en la semana 24 y el número de exacerbaciones pulmonares (incluidas aquellas que requirieron hospitalización o tratamiento antibiótico IV) hasta la semana 24.

En ambos ensayos, el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ (Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF₁ tuvo un inicio rápido (día 15) y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. En el día 15, la diferencia del tratamiento entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y placebo en el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el ppVEF₁ desde el valor basal fue de 2,51 puntos porcentuales en los ensayos 1 y 2 agrupados ($P < 0,0001$). Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo y la región geográfica. Los ensayos de fase III de lumacaftor/ivacaftor incluyeron a 81 pacientes con un valor basal de ppVEF₁ < 40 . La diferencia del tratamiento en este subgrupo fue comparable a la observada en pacientes con un ppVEF₁ ≥ 40 . En la semana 24, la diferencia del tratamiento entre 400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas y placebo en el cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el ppVEF₁ desde el valor basal en los ensayos 1 y 2 agrupados fue de 3,39 puntos porcentuales ($P = 0,0382$) en los pacientes con un ppVEF₁ < 40 y de 2,47 puntos porcentuales ($P < 0,0001$) en los pacientes con un ppVEF₁ ≥ 40 .

Tabla 5. Resumen de los criterios principal y secundarios clave en el ensayo 1 y en el ensayo 2*							
		Ensayo 1		Ensayo 2		Agrupados (ensayo 1 y ensayo 2)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg cada 12 horas/ IVA 250 mg cada 12 horas (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg cada 12 horas/IVA 250 mg cada 12 horas (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg cada 12 horas/IVA 250 mg cada 12 horas (n = 369)
Cambio absoluto en ppVEF₁ en la semana 24 (puntos porcentuales)	Diferencia del tratamiento	–	2,41 (P = 0,0003) †	–	2,65 (P = 0,0011) †	–	2,55 (P <0,0001)
	Cambio intergrupar	–0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	–0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P <0,0001)	–0,39 (P <0,3494)	2,16 (P <0,0001)
Cambio relativo en ppVEF₁ en la semana 24 (%)	Diferencia del tratamiento	–	4,15 (P = 0,0028) †	–	4,69 (P = 0,0009) †	–	4,4 (P <0,0001)
	Cambio intergrupar	–0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P <0,0001)	–0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P <0,0001)
Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (kg/m²)	Diferencia del tratamiento	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P <0,0001) †	–	0,24 (P = 0,0004)
	Cambio intergrupar	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P <0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P <0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P <0,0001)
Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio de CFQ-R en la semana 24 (puntos)	Diferencia del tratamiento	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Cambio intergrupar	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P <0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P <0,0001)
Proporción de pacientes con cambio relativo ≥ 5 % en ppVEF₁ en la semana 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Riesgo relativo	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24	N.º de acontecimientos (índice por 48 semanas)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Cociente de tasas	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P <0,0001)

*En cada estudio, se realizó un procedimiento de pruebas jerárquicas dentro de cada grupo de tratamiento activo para los criterios de valoración principal y secundarios frente al placebo; en cada paso, para alcanzar la significación estadística era necesario obtener un valor $P \leq 0,0250$ y que todas las pruebas anteriores también cumplieran este nivel de significación.
†Indica la significación estadística confirmada en el procedimiento de pruebas jerárquicas.

En la semana 24, la proporción de pacientes que seguían sin exacerbaciones pulmonares fue significativamente más alta en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor que con el placebo. En el análisis agrupado, el cociente de tasas de las exacerbaciones hasta la semana 24 en los sujetos tratados con lumacaftor/ivacaftor (400 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas; n = 369) fue de 0,61 ($P < 0,0001$), lo que representa una reducción del 39 % en relación con el placebo. La tasa de acontecimientos al año, anualizado a 48 semanas, fue de 0,70 en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y de 1,14 en el grupo de placebo. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor disminuyó significativamente el riesgo de exacerbaciones que requieren hospitalización frente al placebo en un 61 % (cociente de tasas = 0,39, $P < 0,0001$; tasa de acontecimientos en 48 semanas de 0,17 con lumacaftor/ivacaftor y de 0,45 con el placebo) y redujo las exacerbaciones que requieren tratamiento con antibióticos intravenosos en un 56 % (cociente de tasas = 0,44, $P < 0,0001$; tasa de acontecimientos en 48 semanas de 0,25 con lumacaftor/ivacaftor y de 0,58 con placebo). Estos resultados no se consideraron estadísticamente significativos dentro del marco de la jerarquía de las pruebas de los estudios individuales.

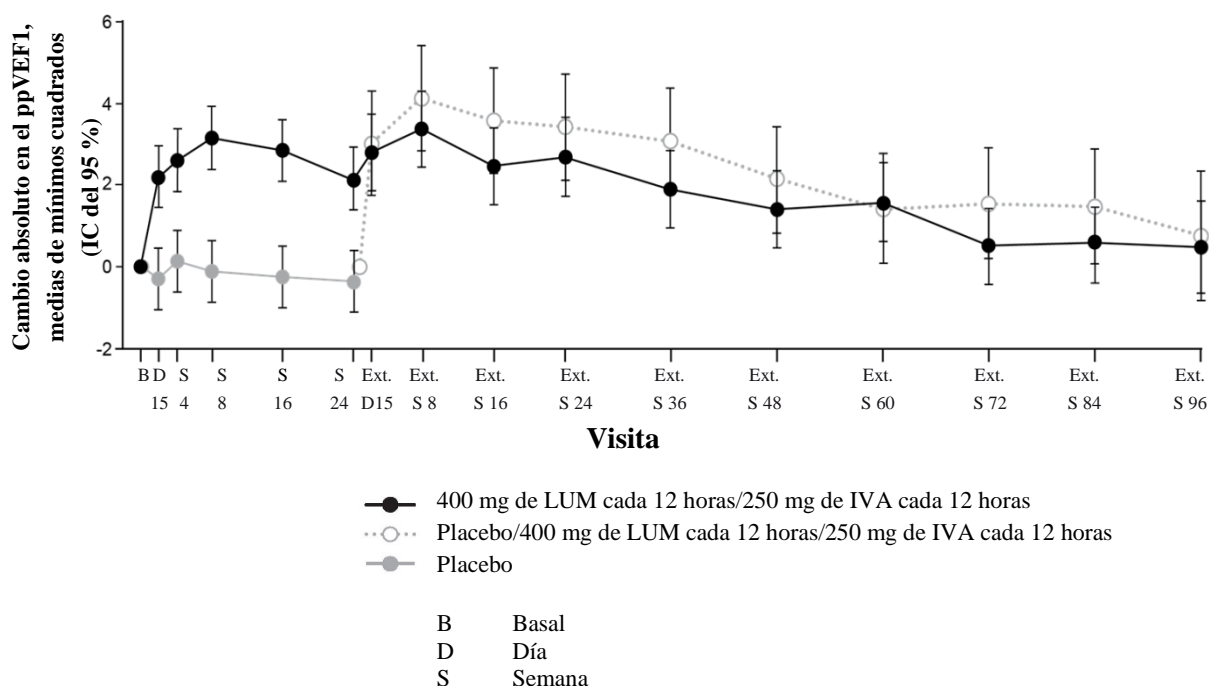
Estudio de extensión de seguridad y eficacia a largo plazo

El ensayo 3 fue un estudio de fase III de extensión, de grupos paralelos y multicéntrico en pacientes con FQ en el que participaron pacientes del ensayo 1 y del ensayo 2 de 12 años de edad y mayores. Este ensayo de extensión se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con lumacaftor/ivacaftor. De los 1108 pacientes que recibieron algún tratamiento en el ensayo 1 o en el ensayo 2, 1029 (93 %) recibieron dosis del tratamiento activo (600 mg de lumacaftor cada

12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas o 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas) en el ensayo 3 durante un periodo adicional de hasta 96 semanas (es decir, hasta 120 semanas en total). El análisis principal de eficacia de este estudio de extensión incluyó datos de hasta la semana 72 del ensayo 3 con un análisis de la sensibilidad que incluyó datos de hasta la semana 96 del ensayo 3.

Los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 1 o en el ensayo 2 mostraron un efecto que se mantuvo con respecto al valor basal tras un periodo adicional de 96 semanas a lo largo del ensayo 3. Para los pacientes que pasaron del placebo al tratamiento activo, se observaron cambios similares a los observados en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 1 o en el ensayo 2 (ver Tabla 5). Los resultados del ensayo 3 se muestran en la Figura 1 y en la Tabla 6.

Figura 1. Cambio absoluto desde el valor basal en el porcentaje predicho de VEF₁ en cada visita†



†De los ensayos 1, 2 y 3.

Tabla 6. Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 3*						
	Paso de placebo a 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 176)**			400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 369)†		
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p
Basal y crit. de valoración						
ppVEF ₁ basal‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF₁ (puntos porcentuales)						
		(n = 134)		(n = 273)		
Semana de extensión 72		1,5 (0,2, 2,9)	0,0254	0,5 (-0,4, 1,5)		0,2806
		(n = 75)		(n = 147)		
Semana de extensión 96		0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495	0,5 (-0,7, 1,6)		0,4231

Tabla 6. Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 3*						
Basal y crit. de valoración	Paso de placebo a 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 176)**			400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 369)†		
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p
Cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF₁ (%)						
Semana de extensión 72		(n = 134) 2,6 (0,2, 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3, 3,2)	0,1074
Semana de extensión 96		(n = 75) 1,1 (-1,7, 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8, 3,3)	0,2372
IMC basal (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC (kg/m²)						
Semana de extensión 72		(n = 145) 0,62 (0,45, 0,79)	<0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56, 0,81)	<0,0001
Semana de extensión 96		(n = 80) 0,76 (0,56, 0,97)	<0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81, 1,11)	<0,0001
Puntuación basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)						
Semana de extensión 72		(n = 135) 3,3 (0,7, 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8, 7,5)	<0,0001
Semana de extensión 96		(n = 81) 0,5 (-2,7, 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3, 5,8)	0,0018

Tabla 6. Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 3*						
Basal y crit. de valoración	Paso de placebo a 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 176)**			400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 369)†		
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Valor p
Número de exacerbaciones pulmonares (acontecimientos)** † ***						
Número de acontecimientos por años-paciente (IC del 95 %) (tasa a 48 semanas)		0,69 (0,56, 0,85)			0,65 (0,56, 0,75)	
Número de acontecimientos que precisaron hospitalización por años-paciente (IC del 95 %) (tasa a 48 semanas)		0,30 (0,22, 0,40)			0,24 (0,19, 0,29)	
Número de acontecimientos que precisaron antibióticos IV por años-paciente (IC del 95 %) (tasa a 48 semanas)		0,37 (0,29, 0,49)			0,32 (0,26, 0,38)	
*Un 82 % en total (421 de 516 pacientes elegibles) completó 72 semanas de este estudio; un 42 % completó 96 semanas. La mayoría de los pacientes abandonaron el estudio por motivos ajenos a la seguridad.						
**En los pacientes que pasaron de los ensayos 1 y 2 (del grupo de placebo al grupo de lumacaftor/ivacaftor), la exposición total fue de hasta 96 semanas. La presentación del grupo de dosis de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas es coherente con la posología recomendada.						
*** La tasa de acontecimientos por años-paciente se anualizó a 48 semanas.						
† En los pacientes que pasaron de los ensayos 1 y 2 (del grupo de lumacaftor/ivacaftor al grupo de lumacaftor/ivacaftor), la exposición total fue de hasta 120 semanas. La presentación del grupo de dosis de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas es coherente con la posología recomendada.						
‡ El valor basal para el grupo de placebo que pasó al grupo de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas fue el valor basal del ensayo 3. El valor basal para el grupo de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas fue el valor basal de los ensayos 1 y 2.						

Ensayo en pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

El ensayo 4 fue un ensayo de fase II multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 125 pacientes con FQ de 18 años de edad y mayores con un ppVEF₁ de 40 a 90, inclusive, y con la mutación *F508del* en un alelo más el segundo alelo con una mutación previsible de originar una falta de producción de CFTR o con una proteína CFTR que no responde a ivacaftor *in vitro*.

Los pacientes recibieron lumacaftor/ivacaftor (n = 62) o placebo (n = 63) además de sus tratamientos prescritos para la FQ. El criterio principal de valoración fue la mejoría en la función pulmonar determinada mediante el cambio absoluto medio desde el valor basal en el día 56 en el ppVEF₁. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor no produjo ninguna mejoría significativa en el ppVEF₁ en relación con el placebo en los pacientes con FQ heterocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (diferencia de tratamiento 0,60 [*P* = 0,5978]) y no produjo ninguna mejoría significativa en el IMC o en el peso (ver sección 4.4).

Ensayos en pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

El ensayo 7 fue un estudio clínico de fase 3, controlado con placebo y de 24 semanas de duración en 204 pacientes con FQ de 6 a 11 años de edad (edad media de 8,8 años). En el ensayo 7 se evaluó a sujetos con un índice de aclaramiento pulmonar (LCl_{2,5}) ≥ 7,5 en la visita de selección inicial (LCl_{2,5} medio de 10,28 al inicio [intervalo: 6,55 a 16,38]) y un ppVEF₁ ≥ 70 en la selección (ppVEF₁ medio de 89,8 al inicio [intervalo: 48,6 a 119,6]). Los pacientes recibieron 200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 103) o placebo (n = 101) además de sus tratamientos prescritos para la FQ. Se excluyeron los pacientes con resultados anómalos en 2 o más

pruebas de la función hepática (ALAT, ASAT, FA, GGT ≥ 3 veces el LSN), o ALAT o ASAT >5 veces el LSN, o bilirrubina total >2 veces el LSN.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio absoluto en el LCI_{2,5} desde el valor basal hasta la semana 24. Los criterios secundarios de valoración clave incluyeron el cambio absoluto medio desde el valor basal en el cloruro en el sudor en el día 15, la semana 4 y la semana 24 (ver efectos farmacodinámicos), el cambio absoluto desde el valor basal en el IMC en la semana 24 y el cambio absoluto desde el valor basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R hasta la semana 24. Estos resultados se presentan a continuación en la Tabla 7:

Tabla 7: Resumen de los criterios principal y secundarios clave en el ensayo 7			
		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg cada 12 horas (n = 103)
Criterio principal de valoración			
Cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar (LCI_{2,5}) desde el valor basal hasta la semana 24	Diferencia del tratamiento	–	–1,09 (<i>P</i> < 0,0001)
	Cambio intergrupar	0,08 (<i>P</i> = 0,5390)	–1,01 (<i>P</i> < 0,0001)
Criterios secundarios de valoración clave*			
Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (kg/m²)	Diferencia del tratamiento	–	0,11 (<i>P</i> = 0,2522)
	Cambio intergrupar	0,27 (<i>P</i> = 0,0002)	0,38 (<i>P</i> < 0,0001)
Cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R hasta la semana 24 (puntos)	Diferencia del tratamiento	–	2,5 (<i>P</i> = 0,0628)
	Cambio intergrupar	3,0 (<i>P</i> = 0,0035)	5,5 (<i>P</i> < 0,0001)
*El ensayo incluyó criterios secundarios clave y otros criterios secundarios de valoración.			

Además se evaluó el porcentaje predicho del VEF₁ como otro criterio secundario de valoración clínicamente significativo. En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, la diferencia del tratamiento para el cambio absoluto en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 2,4 (*P* = 0,0182).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Orkambi en uno o más grupos de la población pediátrica en fibrosis quística. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición (AUC) de lumacaftor es aproximadamente 2 veces mayor en los voluntarios adultos sanos que en los pacientes con FQ. La exposición de ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Tras la administración dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de lumacaftor e ivacaftor en estado estacionario en los sujetos sanos se alcanzaron por lo general tras 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 la del día 1 debido al efecto inductor de lumacaftor en CYP3A (ver sección 4.5).

Después de la administración oral de 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/250 mg de ivacaftor cada 12 horas en estado posprandial, la media (\pm DE) en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la C_{máx} fueron de 198 (64,8) ng*h/ml y de 25,0 (7,96) ng/ml para lumacaftor, respectivamente, y de 3,66

(2,25) ng*h/ml y de 0,602 (0,304) ng/ml para ivacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias (\pm DE) en estado estacionario para el AUC_{0-12h} y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron de 9,08 (3,20) ng*h/ml y de 1,12 (0,319) ng/ml, respectivamente.

Absorción

Después de la administración oral de dosis múltiples de lumacaftor, la exposición de lumacaftor aumentó por lo general de forma proporcional a la dosis en el intervalo de 50 mg a 1000 mg cada 24 horas. La exposición de lumacaftor aumentó aproximadamente 2,0 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso respecto de las condiciones de ayuno. La mediana (rango) del $t_{m\acute{a}x}$ de lumacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 9,0) en estado posprandial.

Después de la administración oral de dosis múltiples de ivacaftor en combinación con lumacaftor, la exposición de ivacaftor aumentó por lo general con la dosis, de 150 mg cada 12 horas a 250 mg cada 12 horas. La exposición de ivacaftor cuando se administró en combinación con lumacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos con contenido graso en voluntarios sanos. Por lo tanto, lumacaftor/ivacaftor se debe administrar con alimentos que contengan grasa. La mediana (rango) del $t_{m\acute{a}x}$ de ivacaftor es aproximadamente de 4,0 horas (2,0; 6,0) en estado posprandial.

Distribución

Aproximadamente el 99 % de lumacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Después de la administración oral de 400 mg cada 12 horas en pacientes con FQ en estado posprandial, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (CV) eran de 23,5 l (48,7 %) y de 33,3 l (30,5 %), respectivamente.

Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 250 mg de ivacaftor cada 12 horas en combinación con lumacaftor, se calculó que los volúmenes de distribución aparentes típicos para los compartimentos central y periférico (coeficiente de variación en porcentaje [CV]) eran de 95,0 l (53,9 %) y de 201 l (26,6 %), respectivamente.

Los estudios *in vitro* indican que lumacaftor es un sustrato de la Proteína Resistente al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Biotransformación

Lumacaftor no se metaboliza extensamente en los seres humanos, excretándose la mayor parte de lumacaftor sin alterar en las heces. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que lumacaftor se metaboliza principalmente por las vías de oxidación y glucuronidación.

Ivacaftor se metaboliza extensamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que ivacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A. El M1 y el M6 son los dos metabolitos principales de ivacaftor en los seres humanos. El M1 tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6 tiene menos que una cincuentava parte de la potencia de ivacaftor y no se considera farmacológicamente activo.

Eliminación

Tras la administración oral de lumacaftor, la mayor parte de lumacaftor (51 %) se elimina en las heces sin alterar. La excreción urinaria de lumacaftor como compuesto sin alterar fue insignificante. La semivida terminal aparente es aproximadamente de 26 horas. Se calculó que el aclaramiento aparente típico, CL/F (CV), de lumacaftor era de 2,38 l/h (29,4 %) en los pacientes con FQ.

Tras la administración oral de ivacaftor en monoterapia, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) se elimina en las heces después de la conversión metabólica. La excreción urinaria de ivacaftor como fármaco sin alterar fue insignificante. En los sujetos sanos, la semivida de ivacaftor cuando se administra con lumacaftor es aproximadamente de 9 horas. Se calculó que el CL/F (CV) típico de

ivacaftor administrado en combinación con lumacaftor era de 25,1 l/h (40,5 %) en los pacientes con FQ.

Insuficiencia hepática

Tras dosis múltiples de lumacaftor/ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron mayores exposiciones (el AUC₀₋₁₂ en aproximadamente el 50 % y la C_{máx} en aproximadamente el 30 %) en comparación con los sujetos sanos pareados según los datos demográficos. Por lo tanto, la dosis de Orkambi se debe reducir a dos comprimidos por la mañana y a un comprimido por la noche en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A, puntuación 5 a 6) en la farmacocinética de lumacaftor administrado en combinación con ivacaftor, pero se espera que el aumento en la exposición no llegue al 50 %. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15), pero se espera que la exposición sea mayor que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, lumacaftor/ivacaftor se debe utilizar con precaución a una dosis máxima de un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche, o menos, en pacientes con insuficiencia hepática grave tras sopesar los riesgos y los beneficios del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio farmacocinético de lumacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de lumacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 8,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,18 % como compuesto original sin alterar). En un estudio farmacocinético de ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina). El análisis de la farmacocinética poblacional del aclaramiento frente al aclaramiento de la creatinina no muestra ninguna tendencia en los sujetos con insuficiencia renal leve o moderada. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, se recomienda precaución si se administra lumacaftor/ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Sexo

Se evaluó el efecto del sexo en la farmacocinética de lumacaftor utilizando el análisis de la farmacocinética poblacional de los datos procedentes de los estudios clínicos de lumacaftor administrado en combinación con ivacaftor. Los resultados no indican diferencias clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de lumacaftor o ivacaftor entre hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis de Orkambi en función del sexo.

Población pediátrica

Las exposiciones son similares entre la población adulta y la población pediátrica según los análisis (farmacocinéticos) poblacionales como se muestra a continuación en la Tabla 8:

Tabla 8: Exposición media (DE) de lumacaftor e ivacaftor por grupo de edad			
Grupo de edad	Dosis	AUC_{ee} (DE) media de lumacaftor (µg/ml*h)	AUC_{ee} (DE) media de ivacaftor (µg/ml*h)
Pacientes de 6 a 11 años	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Pacientes de 12 a menos de 18 años	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg cada 12 horas	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Lumacaftor

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios específicos para evaluar el potencial fototóxico de lumacaftor; sin embargo, la evaluación de los datos no clínicos y clínicos disponibles indica que no hay ningún riesgo fototóxico.

Ivacaftor

Únicamente se observaron reacciones en los estudios de dosis repetidas con exposiciones consideradas superiores (>25 veces, >45 veces y >35 veces en ratones, ratas y perros, respectivamente) a la máxima humana de ivacaftor cuando se administró como Orkambi, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Farmacología de seguridad

Ivacaftor produjo un efecto inhibitor dependiente de la concentración en las corrientes de cola de hERG (gen humano relacionado con el éter-a-go-go), con una CI₁₅ de 5,5 µM, en comparación con la C_{máx} (1,5 µM) de ivacaftor a las dosis terapéuticas de lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, no se observó una prolongación del intervalo QT inducida por ivacaftor en un estudio de telemetría en perros a dosis únicas de hasta 60 mg/kg, ni en las determinaciones del ECG de los estudios de dosis repetidas de hasta 1 año de duración al nivel de dosis de 60 mg/kg/día en perros (C_{máx} después de 365 días = 36,2 a 47,6 µM). Ivacaftor produjo un aumento relacionado con la dosis, aunque transitorio, en los parámetros de la presión sanguínea en perros con dosis orales únicas de hasta 60 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el intervalo QTc o en la presión sanguínea en un estudio clínico exhaustivo del intervalo QT que evaluó 600 mg de lumacaftor una vez al día/250 mg de ivacaftor cada 12 horas o 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas, lo que demuestra que estos hallazgos no clínicos no tienen relevancia en la práctica clínica.

Embarazo y fertilidad

Ivacaftor no resultó teratogénico cuando se administró por vía oral a ratas y conejas preñadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal a dosis que dieron lugar a exposiciones de aproximadamente 7 veces (exposiciones de ivacaftor y metabolitos) y 46 veces la exposición de ivacaftor en seres humanos con la dosis terapéutica de lumacaftor/ivacaftor, respectivamente. A dosis materno tóxicas en ratas, ivacaftor produjo una disminución en el peso corporal de los fetos; un aumento en la incidencia de variaciones en las costillas cervicales, costillas hipoplásicas y costillas onduladas; e irregularidades en el esternón, entre ellas, fusiones. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Ivacaftor afectó negativamente a los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en las ratas macho y hembra con 200 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 11 y 7 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de ivacaftor de Orkambi, en función de los AUC sumados de ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 150 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio piloto de

desarrollo embrionario en esta especie) cuando las hembras recibieron las dosis antes y al principio de la gestación. No se observaron efectos en los índices de fertilidad y de rendimiento reproductor en los machos y las hembras con ≤ 100 mg/kg/día (con exposiciones de aproximadamente 8 y 5 veces, respectivamente, las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente de ivacaftor de Orkambi, en función de los AUC sumados de ivacaftor y de sus metabolitos extrapolados de las exposiciones del día 90 con 100 mg/kg/día en el estudio de toxicidad con dosis repetidas durante 6 meses y de las exposiciones del día 17 de gestación en el estudio de desarrollo embrionario en esta especie).

Desarrollo perinatal y posnatal

Ivacaftor no produjo defectos en el desarrollo de las crías de las ratas preñadas que recibieron dosis orales de 100 mg/kg/día desde la gestación hasta el parto y el destete. Las dosis por encima de 100 mg/kg/día produjeron disminuciones del 92 % y 98 % en los índices de supervivencia y lactancia, respectivamente, así como disminuciones en los pesos corporales de las crías.

Animales jóvenes

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas con ivacaftor a 0,32 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos según la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra junto con lumacaftor como Orkambi. No se observaron cataratas en los fetos de las hembras tratadas durante la fase de organogénesis del desarrollo fetal, en las crías expuestas en cierta medida a través de la ingesta de la leche materna antes del destete o en los estudios de toxicidad con dosis repetidas con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Lumacaftor e ivacaftor

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas de la administración conjunta de lumacaftor e ivacaftor no revelaron riesgos especiales para los seres humanos en términos de posibles toxicidades aditivas y/o sinérgicas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa, microcristalina
Croscarmelosa sódica
Succinato acetato de hipromelosa
Povidona (K30)
Lauril sulfato sódico
Estearato de magnesio

Cubierta del comprimido

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Carmín (E120)
Laca de aluminio FCF azul brillante (E133)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

Tinta de impresión

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
3 años

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con una lámina de aluminio revestida de papel.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Envase de 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
Envase de 28 comprimidos recubiertos con película.
Multienvases de 56 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).
Multienvases de 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/002
EU/1/15/1059/003
EU/1/15/1059/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El solicitante debe llevar a cabo un estudio observacional de 5 años de duración con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con fibrosis quística que incluya también criterios de valoración microbiológicos y clínicos (p. ej., exacerbaciones) de acuerdo con un protocolo aprobado. El solicitante debe presentar análisis anuales desde diciembre de 2017 hasta 2020 y el informe final del estudio clínico en diciembre de 2021.	Informe final del estudio clínico en diciembre de 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL MULTIENVASE

CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
lumacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos)
56 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 28 comprimidos)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso

Mañana
Noche

Dosis habitual: tome 2 comprimidos enteros cada 12 horas (mañana y noche) con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar ORKAMBI cualquier día de la semana.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/001 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos)
EU/1/15/1059/002 56 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 28 comprimidos)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 200 mg/125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR DEL ENVASE INDIVIDUAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
lumacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso

Mañana

Noche

Dosis habitual: tome 2 comprimidos enteros cada 12 horas (mañana y noche) con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar ORKAMBI cualquier día de la semana.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

LUN MAR MIE JUE VIE SAB DOM

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/003 28 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 200 mg/125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
lumacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso

Mañana

Noche

Dosis habitual: tome 2 comprimidos enteros cada 12 horas (mañana y noche) con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar ORKAMBI cualquier día de la semana.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 100 mg/125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR DEL MULTIENVASE

SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
lumacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película
Componente de un multienvase, no se puede vender por separado

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso

Mañana
Noche

Dosis habitual: tome 2 comprimidos enteros cada 12 horas (mañana y noche) con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar ORKAMBI cualquier día de la semana.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

LUN MAR MIE JUE VIE SAB DOM

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/001 112 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1059/002 56 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película
lumacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de uso

Mañana

Noche

Dosis habitual: tome 2 comprimidos enteros cada 12 horas (mañana y noche) con alimentos que contengan grasas.

Puede comenzar a tomar ORKAMBI cualquier día de la semana.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

LUN MAR MIE JUE VIE SAB DOM

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1059/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos
lumacaftor/ivacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Mañana

Noche

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos
lumacaftor/ivacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Mañana

Noche

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película lumacaftor/ivacaftor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orkambi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orkambi
3. Cómo tomar Orkambi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orkambi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orkambi y para qué se utiliza

Orkambi (lumacaftor y ivacaftor) es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años de edad y mayores que tienen un cambio específico (llamado mutación *F508del*) que afecta al gen de una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés), que desempeña un papel importante en la regulación del flujo del moco en los pulmones. Las personas con la mutación producirán una proteína CFTR anormal. Las células contienen dos copias del gen *CFTR*. Orkambi se utiliza en pacientes en quienes la mutación *F508del* afecta a las dos copias.

Orkambi es un comprimido que contiene dos principios activos, lumacaftor e ivacaftor. Estos dos componentes actúan juntos para mejorar la función de la proteína CFTR anormal. Lumacaftor aumenta la cantidad de CFTR disponible e ivacaftor ayuda a que la proteína anormal actúe de forma más normal.

Mientras esté tomando Orkambi, puede notar que respira mejor, que no se enferma tan a menudo y/o que le resulta más fácil ganar peso.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orkambi

No tome Orkambi

- si es alérgico a los principios activos o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Orkambi si le han dicho que tiene enfermedad hepática o renal, ya que podrá ser necesario que su médico le ajuste la dosis de Orkambi.

Se han observado resultados anómalos en las pruebas del hígado de los análisis de sangre en algunas personas que toman Orkambi. Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían indicar problemas de hígado:

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- Piel o blanco de los ojos de color amarillo
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión

Su médico le hará análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado antes y mientras esté tomando Orkambi, sobre todo durante el primer año.

Se han observado acontecimientos respiratorios como dificultad respiratoria u opresión en el pecho en pacientes al comienzo del tratamiento con Orkambi, especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Si su función pulmonar está deteriorada, su médico puede realizarle un seguimiento estrecho cuando comience el tratamiento con Orkambi.

Se ha observado un aumento de la tensión arterial en algunos pacientes tratados con Orkambi. Su médico puede realizarle un seguimiento de la tensión arterial durante el tratamiento con Orkambi.

En algunos niños y adolescentes tratados con Orkambi e ivacaftor solo (uno de los componentes de Orkambi), se ha observado una anomalía en el cristalino del ojo (catarata) sin ningún efecto en la visión.

Su médico le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento con Orkambi.

Orkambi no debe utilizarse en pacientes que no tengan dos copias de la mutación *F508del* en el gen *CFTR*.

Orkambi no está recomendado en pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órganos.

Niños menores de 6 años

Se desconoce si Orkambi es seguro y eficaz en niños menores de 6 años. Por lo tanto, Orkambi no se debe utilizar en niños menores de 6 años.

Otros medicamentos y Orkambi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En especial, consulte a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Antibióticos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias), por ejemplo:
telitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, eritromicina
- Anticonvulsivantes (se utilizan para el tratamiento de las convulsiones [crisis epilépticas]), por ejemplo:
fenobarbital, carbamazepina, fenitoína
- Benzodiazepinas (se utilizan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio, agitación, etc.), por ejemplo:
midazolam, triazolam

- Antifúngicos (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos), por ejemplo:
fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Inmunosupresores (se utilizan después de un trasplante de órganos), por ejemplo:
ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Medicamentos a base de plantas, por ejemplo:
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Antialérgicos (se utilizan para el tratamiento de las alergias y/o el asma), por ejemplo:
montelukast, fexofenadina
- Antidepresivos (se utilizan para el tratamiento de la depresión), por ejemplo:
citalopram, escitalopram, sertralina, bupropión
- Antiinflamatorios (se utilizan para el tratamiento de la inflamación), por ejemplo:
ibuprofeno
- Antagonistas H₂ (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ejemplo:
ranitidina
- Glucósidos cardíacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardíaco anormal llamado fibrilación auricular), por ejemplo:
digoxina
- Anticoagulantes (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre o que se hagan más grandes en la sangre y en los vasos sanguíneos), por ejemplo:
warfarina, dabigatrán
- Anticonceptivos (se utilizan para evitar el embarazo):
anticonceptivos orales, inyectables e implantables así como parches anticonceptivos; pueden incluir etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos. No se deben considerar un método anticonceptivo eficaz fiable cuando se administran con Orkambi.
- Corticoesteroides (se utilizan para tratar la inflamación):
metilprednisolona, prednisona
- Inhibidores de la bomba de protones (se utilizan para tratar la enfermedad por reflujo ácido y las úlceras):
omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Hipoglucemiantes orales (se utilizan para tratar la diabetes tipo 2):
repaglinida

Se han comunicado casos de falsos positivos en las pruebas de detección de tetrahidrocannabinol (THC, un componente activo en el cannabis) en orina en pacientes que reciben Orkambi. Su médico puede solicitar otra prueba para verificar los resultados.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea mejor, si es posible, evitar el uso de Orkambi durante el embarazo y su médico le ayudará a tomar una decisión sobre lo mejor para usted y su hijo.

Se desconoce si lumacaftor o ivacaftor se excretan en la leche materna. Si tiene previsto dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar Orkambi. Su médico decidirá si recomendarle dejar de dar el pecho o interrumpir el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se han notificado mareos en pacientes que recibieron ivacaftor, un componente de Orkambi, lo que podría influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si experimenta mareos, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

Si un niño sufre mareos mientras toma Orkambi, se aconseja que el niño no monte en bicicleta ni haga nada que requiera una atención absoluta hasta que los síntomas desaparezcan.

3. Cómo tomar Orkambi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis recomendada

La dosis recomendada para pacientes de 6 años de edad y mayores es de dos comprimidos por la mañana y dos comprimidos por la noche (cada 12 horas). Esto supone un total de cuatro comprimidos al día, que se deben tomar con alimentos que contengan grasas.

Hay diferentes concentraciones de comprimidos de Orkambi para los diferentes grupos de edad. Compruebe que le hayan recetado el comprimido correcto (a continuación).

Edad	Comprimidos	Dosis
6 a 11 años	Orkambi 100 mg/125 mg	2 comprimidos por la mañana 2 comprimidos por la noche
12 años y mayores	Orkambi 200 mg/125 mg	2 comprimidos por la mañana 2 comprimidos por la noche

Si tiene problemas moderados o graves con la función hepática, podrá ser necesario que su médico le reduzca la dosis de Orkambi, ya que su hígado no eliminará Orkambi de su cuerpo tan rápidamente como en las personas con la función hepática normal.

- Problemas de hígado moderados: la dosis se puede reducir a dos comprimidos por la mañana y un comprimido por la noche.
- Problemas de hígado graves: la dosis se puede reducir a un comprimido cada 12 horas.

Forma de administración

Orkambi se toma por vía oral. Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa ni disuelva los comprimidos. Puede comenzar a tomar Orkambi cualquier día de la semana.

Es importante tomar Orkambi con alimentos que contengan grasas para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. Se debe tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas justo antes o justo después de tomar Orkambi. Las comidas y los aperitivos recomendados en las directrices de la FQ o las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasas. Ejemplos de comidas o aperitivos que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Barritas o bebidas nutricionales

Si toma más Orkambi del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico para que le aconsejen. Si puede, enséñeles el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación.

Si olvidó tomar Orkambi

Tómese la dosis olvidada con alimentos que contengan grasas si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que tenía que haber tomado el comprimido. De lo contrario, espere hasta que le toque tomar la siguiente dosis de la forma habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Orkambi

Debe seguir tomando el medicamento de la forma indicada por su médico incluso si se encuentra bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos notificados con Orkambi e ivacaftor administrado solo (una de las sustancias activas de Orkambi) se enumeran a continuación y pueden ocurrir con el uso de Orkambi.

Los efectos adversos graves de Orkambi incluyen aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, daño hepático y empeoramiento de la enfermedad hepática grave preexistente. El empeoramiento del funcionamiento del hígado puede ser mortal. Estos efectos adversos graves son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Avisé a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Confusión
- Orina de color oscuro

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Tos con flemas
- Congestión nasal
- Dificultad respiratoria
- Dolor de cabeza
- Dolor abdominal (dolor de estómago)
- Diarrea
- Aumento de la cantidad de flemas
- Náuseas
- Resfriado común*
- Mareos*
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos*

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Opresión de pecho
- Congestión de los senos paranasales*
- Congestión o goteo nasal
- Infección en las vías respiratorias altas
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento de la garganta*

- Erupción en la piel
- Gases
- Vómitos
- Aumento de una enzima en la sangre (creatinfosfoquinasa en sangre)
- Reglas (menstruaciones) irregulares o dolor menstrual
- Dolor de oído, molestia en el oído*
- Pitidos en los oídos*
- Enrojecimiento en el interior de los oídos*
- Trastorno del oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Bulto en la mama*

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reglas anómalas que incluyen ausencia de menstruaciones o menstruaciones infrecuentes, o sangrado menstrual más frecuente o más abundante
- Aumento de la tensión arterial
- Taponamiento de los oídos*
- Inflamación de la mama*
- Agrandamiento de las mamas*
- Cambios o dolor en los pezones*

*Efectos adversos observados con ivacaftor solo.

Efectos adversos en niños

Los efectos adversos observados en niños son similares a los observados en adultos y adolescentes.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orkambi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja/blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orkambi

Los principios activos son lumacaftor e ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película y Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película:

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: celulosa, microcristalina, croscarmelosa sódica, succinato acetato de hipromelosa, povidona K30, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio.
- Cubierta del comprimido: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco, carmín (E120), laca de aluminio FCF azul brillante (E133) y laca de aluminio índigo carmín (E132).
- Tinta de impresión: shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol e hidróxido de amonio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos de color rosa (dimensiones 14 x 7,6 x 4,9 mm), con la impresión “1V125” en tinta negra en una cara.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos de color rosa (dimensiones 14 x 8,4 x 6,8 mm), con la impresión “2V125” en tinta negra en una cara.

Orkambi 100 mg/125 mg se presenta en los siguientes tamaños de envase:

- Envase de 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

Orkambi 200 mg/125 mg se presenta en los siguientes tamaños de envase:

- Envase de 28 comprimidos recubiertos con película.
- Multienvases de 56 comprimidos recubiertos con película (2 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).
- Multienvases de 112 comprimidos (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido
Tel.: +44 (0) 28 3836 3363

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas

web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para lumacaftor/ivacaftor, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En total hay 31 pacientes que comunicaron supuestos resultados falsos positivos en las pruebas para tetrahidrocannabinol (THC) mientras tomaban Orkambi. De los 31 pacientes, 22 utilizaban simultáneamente otros medicamentos que se han asociado con resultados falsos positivos en las pruebas para THC. En ocho pacientes se confirmó que no estaban tomando estos medicamentos o no proporcionaron información suficiente para poder determinarlo.

De los 31 pacientes, 28 comunicaron información sobre la repetición de las pruebas de detección de drogas: 24 obtuvieron posteriormente resultados negativos, mientras que 4 volvieron a dar resultados positivos. Cabe destacar que de los 24 pacientes con resultados negativos al repetirse las pruebas, 21 procedían del mismo centro de análisis (Detroit) y todos obtuvieron un resultado positivo con el método de inmunoensayo, seguido de un resultado negativo con el método de GC-MS. Otros dos pacientes de diferentes centros obtuvieron inicialmente un resultado positivo con el método de inmunoensayo, seguido de un resultado negativo con un método de análisis alternativo (es decir, pruebas en folículo piloso o probablemente mediante GC-MS). Por último, 1 paciente obtuvo un resultado positivo en la prueba de retirada del medicamento y un resultado positivo cuando se volvió a exponer a Orkambi, aunque no se proporcionó información sobre los métodos de prueba utilizados.

Por tanto, el PRAC recomienda actualizar la sección 4.5 de la Ficha técnica o resumen de las características del producto para añadir la información sobre los resultados falsos positivos en las pruebas de THC en orina. Asimismo, se debe actualizar el prospecto.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para lumacaftor/ivacaftor, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento que contiene lumacaftor/ivacaftor no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la autorización de comercialización.