

**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

Los comprimidos de Orkambi están indicados para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*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

**Tabla 1: Recomendaciones posológicas en pacientes de 6 años de edad o mayores**

<b>Edad</b>	<b>Dosis</b>	<b>Dosis diaria total</b>
6 a 11 años	2 comprimidos de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	400 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor
12 años o mayores	2 comprimidos de 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	800 mg de lumacaftor/ 500 mg de ivacaftor

Los pacientes pueden empezar el tratamiento cualquier día de la semana.

Este medicamento 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 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 el tratamiento en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis a un comprimido al día (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años; 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 12 años de edad o 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 el tratamiento durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis a un comprimido al día (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 6 a 11 años; 200 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 12 años de edad o mayores) 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 renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución 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).

### *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 del medicamento 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 en pacientes con insuficiencia hepática grave, 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**

<b>Insuficiencia hepática</b>	<b>Ajuste de la dosis</b>	<b>Dosis diaria total</b>
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	<u>Para pacientes de 6 a 11 años</u> 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor  <u>Para pacientes de 12 años o mayores</u> 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	<u>Para pacientes de 6 a 11 años</u> 2 comprimidos de 100 mg/125 mg por la mañana + 1 comprimido de 100 mg/125 mg por la noche (12 horas más tarde)  <u>Para pacientes de 12 años o mayores</u> 2 comprimidos de 200 mg/125 mg por la mañana + 1 comprimido de 200 mg/125 mg por la noche (12 horas más tarde)	<u>Para pacientes de 6 a 11 años</u> 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor  <u>Para pacientes de 12 años o mayores</u> 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	<u>Para pacientes de 6 a 11 años</u> 1 comprimido de 100 mg/125 mg por la mañana + 1 comprimido de 100 mg/125 mg por la noche (12 horas más tarde) o una dosis diaria reducida  <u>Para pacientes de 12 años o mayores</u> 1 comprimido de 200 mg/125 mg por la mañana + 1 comprimido de 200 mg/125 mg por la noche (12 horas más tarde) o una dosis diaria reducida	<u>Para pacientes de 6 a 11 años</u> 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor o una dosis diaria reducida  <u>Para pacientes de 12 años o mayores</u> 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor o una dosis diaria reducida

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Orkambi en niños menores de 2 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. Los pacientes no deben masticar, partir ni disolver los comprimidos.

#### **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 heterocigóticos 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.

##### Reacciones adversas respiratorias

Las reacciones adversas respiratorias (p. ej., molestia torácica, disnea, broncoespasmo 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 volumen espiratorio forzado en 1 segundo (ppVEF<sub>1</sub>) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> <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 VEF<sub>1</sub> 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).

##### Reacciones adversas hepatobiliares

Se han notificado con frecuencia 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. Los aumentos de las aminotransferasas se han observado con más frecuencia en los pacientes pediátricos que en los adultos (ver sección 4.8).

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 y/o ictericia clínica), se debe interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas y se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar progresión clínica. 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.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En base a la exposición y a las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacciones es el mismo para todas las concentraciones y formas farmacéuticas.

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 se 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 de 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 3. 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 ni de OAT3.

### Interacciones 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 la Tabla 3 procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en “Comentario clínico” en la Tabla 3 se basan en los estudios de interacciones, la relevancia clínica o las interacciones previstas debido a las vías de eliminación. En primer lugar se enumeran las interacciones de mayor relevancia clínica.

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

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica</b>		
<b>Antialérgicos:</b> 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.



<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antibióticos:</b> 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.
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina  ↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina.  Se debe considerar un antibiótico alternativo a eritromicina, como azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
<b>Anticonvulsivantes:</b> carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes  ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	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.

<b>Clase del medicamento concomitante:</b>		
<b>Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antimicóticos:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante:</b>		
<b>Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antiinflamatorios:</b> 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.
<b>Antimicobacterianos:</b> 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.
<b>Benzodiazepinas:</b> 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.
<b>Anticonceptivos hormonales:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante:</b>		
<b>Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Inmunosupresores:</b> 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.
<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b> 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.
<b>Fitoterapias:</b> 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.
<b>Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes</b>		
<b>Antiarrítmicos:</b> 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.
<b>Anticoagulantes:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
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.
<b>Antidepresivos:</b> 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.
<b>Corticoesteroides sistémicos:</b> 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.
<b>Antihistamínicos H<sub>2</sub>:</b> 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.
<b>Hipoglucemiantes orales:</b> 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. Todas las demás interacciones 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 maternalmente 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

No se dispone de datos en seres humanos sobre los efectos de lumacaftor y/o ivacaftor en la 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 (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 en los estudios de fase 3 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 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 o 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 homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la tabla 4 y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. 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 bucofaringeo, congestión de los senos paranasales*, rinorrea, eritema faríngeo*, broncoespasmo
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
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.

†1 paciente de 738

‡2 pacientes de 738

Los datos de seguridad de 1029 pacientes de 12 años o mayores, homocigóticos 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

### *Reacciones adversas 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. 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 3 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).

### *Reacciones adversas respiratorias*

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (p. ej., malestar torácico, disnea, broncoespasmo 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 estas reacciones adversas fue mayor en los pacientes con un VEF<sub>1</sub> 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 las reacciones adversas 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 3b abierto de 24 semanas de duración (ensayo 5) en 46 pacientes de 12 años de edad o mayores con enfermedad pulmonar avanzada (ppVEF<sub>1</sub> <40) (ppVEF<sub>1</sub> medio basal de 29,1 [intervalo: 18,3 a 42,0]), la incidencia de reacciones adversas respiratorias 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 una reacción adversa respiratoria grave, a tres pacientes se les redujo posteriormente la dosis y tres pacientes suspendieron el tratamiento. No se observó ninguna reacción adversa respiratoria 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 anomalías menstruales combinadas (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 60 pacientes de 2 a 5 años (ensayo 8), de 161 pacientes de 6 a 11 años (ensayos 6 y 7) y de 194 pacientes de 12 a 17 años con FQ homocigóticos 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.

Los datos de seguridad a largo plazo de un estudio de extensión de 96 semanas de duración en 57 pacientes de 2 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fueron, por lo general, coherentes con los del estudio padre de 24 semanas de duración en pacientes de 2 a 5 años (ensayo 8) y los datos de seguridad en pacientes de 6 a 11 años.

Los datos de seguridad a largo plazo de un estudio de extensión de 96 semanas de duración en 239 pacientes de 6 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (ensayo 9) fueron, por lo general, coherentes con los de los estudios padre de 24 semanas de duración en pacientes de 6 a 11 años (ensayo 6 y ensayo 7).

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

#### Reacciones adversas 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.

#### Reacciones adversas respiratorias

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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia de  $\geq 5$  % 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 2, controlado con placebo y doble ciego realizado en pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores. En este ensayo, 10 pacientes (homocigóticos 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 (homocigóticos o heterocigóticos 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 %:  $-18$ ;  $-4$ ).

En el ensayo 7 (ver sección “Eficacia clínica y seguridad”) en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*, 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 nominal  $<0,0001$ ). 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 nominal  $<0,0001$ ).

#### *Cambios en el VEF<sub>1</sub>*

En el estudio de fase 2, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores se evaluaron también los cambios en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 3 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.

#### *Electrofisiología cardiaca*

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 y 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Ensayos en pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR*

Se ha evaluado la eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ homocigóticos 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 o mayores (edad media de 25,1 años) con un porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> (ppVEF<sub>1</sub>) en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF<sub>1</sub> 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 o mayores (edad media de 25,0 años) con un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF<sub>1</sub> 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* o a los pacientes con 3 o más pruebas de función hepática anómalas (ALAT, ASAT, FA, GGT  $\geq 3$  veces el LSN o bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN).

La variable principal de la eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24. Otras variables de eficacia incluyeron el cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub>, 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  $\geq 5$  % desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> (Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo y la región geográfica. Los ensayos de fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluyeron a 81 pacientes con un valor basal de ppVEF<sub>1</sub> <40. La diferencia del tratamiento en este subgrupo fue comparable a la observada en pacientes con un ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 40$ . 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> <40 y de 2,47 puntos porcentuales (P <0,0001) en los pacientes con un ppVEF<sub>1</sub>  $\geq 40$ .

**Tabla 5. Resumen de las variables principal y secundarias 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)
<b>Cambio absoluto en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 (puntos porcentuales)</b>	Diferencia del tratamiento	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	–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)
<b>Cambio relativo en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 (%)</b>	Diferencia del tratamiento	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	4,4 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	–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)
<b>Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Diferencia del tratamiento	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P <0,0001) <sup>†</sup>	–	0,24 (P = 0,0004)
	Cambio intragrupal	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)
<b>Cambio absoluto en la</b>	Diferencia del tratamiento	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)

		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)
puntuación en el dominio respiratorio de CFQ-R en la semana 24 (puntos)	Cambio intragrupal	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 $\geq 5$ % en ppVEF <sub>1</sub> 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 las variables principal y secundarias 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.

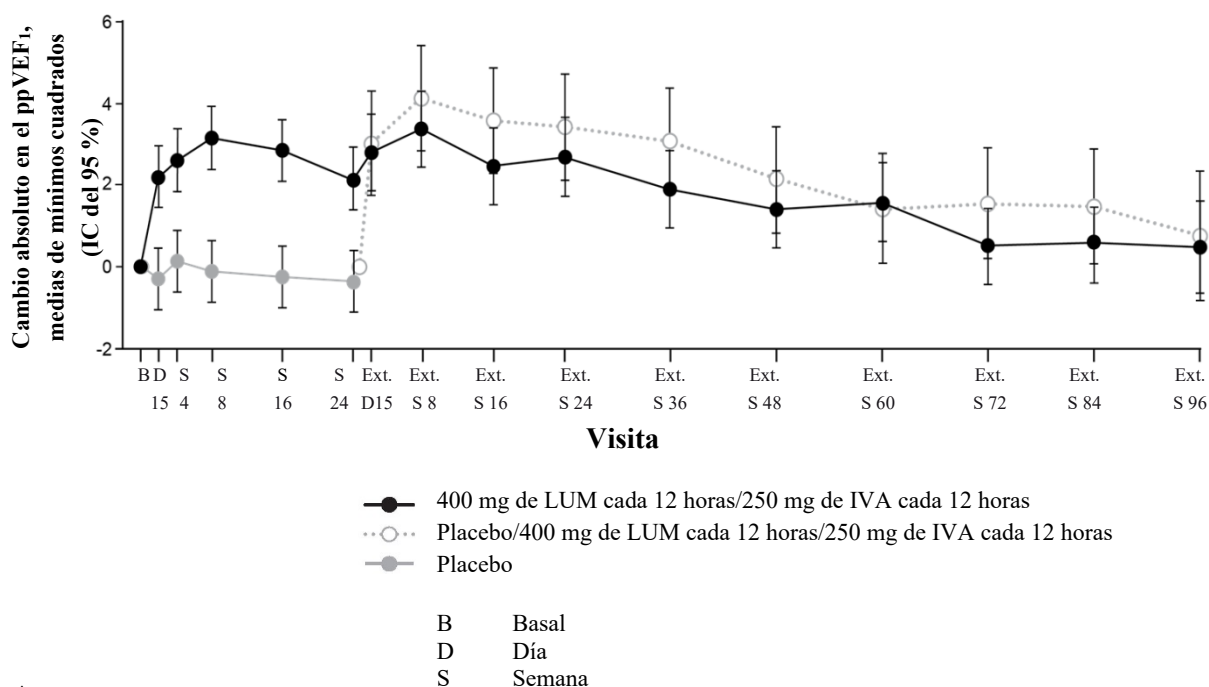
En la semana 24, la proporción de pacientes que seguían sin exacerbaciones pulmonares fue significativamente más alta en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor que con el placebo. En el análisis agrupado, el cociente de tasas de las exacerbaciones hasta la semana 24 en los sujetos tratados con 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 3 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 o 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 una vez al día/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 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 VEF<sub>1</sub> en cada visita<sup>†</sup>**



<sup>†</sup>De los ensayos 1, 2 y 3.

**Tabla 6. Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 3\***

Basal y crit. de valoración	Paso de placebo a		Valor P	Paso de placebo a		Valor P
	400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 176)**	Mínimos cuadrados (IC 95 %)		400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 369) <sup>†</sup>	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	
ppVEF <sub>1</sub> basal <sup>‡</sup>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> (puntos porcentuales)</b>						
Semana de extensión 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Semana de extensión 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
<b>Cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> (%)</b>						
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/m <sup>2</sup> ) <sup>‡</sup>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
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

	Paso de placebo a 400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 176)**		Valor P	400 mg de lumacaftor cada 12 horas/ 250 mg de ivacaftor cada 12 horas (n = 369)†		Valor P
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)		Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	
<b>Basal y crit. de valoración</b>						
<b>Puntuación basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)</b>						
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
<b>Número de exacerbaciones pulmonares (acontecimientos)** † ***</b>						
Número de acontecimientos por año-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 año-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 año-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 año-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 heterocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR*

El ensayo 4 fue un ensayo de fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 125 pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores con un ppVEF<sub>1</sub> 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. La variable principal fue la mejoría en la función pulmonar determinada mediante el cambio absoluto medio desde el valor basal en el día 56 en el ppVEF<sub>1</sub>. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor no produjo ninguna mejoría significativa en el ppVEF<sub>1</sub> en relación con el placebo en los pacientes con FQ heterocigóticos 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 homocigóticos 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 ( $LCI_{2,5}$ )  $\geq 7,5$  en la visita de selección inicial ( $LCI_{2,5}$  medio de 10,28 al inicio [intervalo: 6,55 a 16,38]) y un  $ppVEF_1 \geq 70$  en la selección ( $ppVEF_1$  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  $\geq 3$  veces el LSN), o ALAT o ASAT  $>5$  veces el LSN, o bilirrubina total  $>2$  veces el LSN.

La variable principal de la eficacia fue el cambio absoluto en el  $LCI_{2,5}$  desde el valor basal hasta la semana 24. Las variables secundarias 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 las variables principal y secundarias clave en el ensayo 7**

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg cada 12 horas (n = 103)
<b>Variable principal</b>			
<b>Cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar (<math>LCI_{2,5}</math>) desde el valor basal hasta la semana 24</b>	Diferencia del tratamiento	–	–1,09 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	0,08 (P = 0,5390)	–1,01 (P <0,0001)
<b>Variables secundarias clave*</b>			
<b>Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (<math>kg/m^2</math>)</b>	Diferencia del tratamiento	–	0,11 (P = 0,2522)
	Cambio intragrupal	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P <0,0001)
<b>Cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R hasta la semana 24 (puntos)</b>	Diferencia del tratamiento	–	2,5 (P = 0,0628)
	Cambio intragrupal	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P <0,0001)

\*El ensayo incluyó variables secundarias clave y otras variables secundarias.

Además se evaluó el porcentaje predicho del  $VEF_1$  como otra variable secundaria clínicamente significativa. En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, la diferencia del tratamiento para el cambio absoluto en el  $ppVEF_1$  desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 2,4 (P = 0,0182).

Los pacientes con FQ de 6 años de edad o mayores del ensayo 6 y el ensayo 7 fueron incluidos en un estudio de fase 3 de extensión y multicéntrico (ensayo 9). Este ensayo de extensión se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor. De los 262 pacientes que recibieron algún tratamiento en el ensayo 6 o el ensayo 7, 239 (91 %) recibieron dosis y tratamiento activo (los pacientes de 6 a <12 años de edad recibieron lumacaftor 200 mg cada 12 horas/ivacaftor 250 mg cada 12 horas; los pacientes  $\geq 12$  años de edad recibieron lumacaftor 400 mg cada 12 horas/ivacaftor 250 mg cada 12 horas) en el estudio de extensión hasta un máximo de 96 semanas adicionales (es decir, hasta un total de 120 semanas) (ver sección 4.8). En la Tabla 8 se presentan los resultados de eficacia secundarios y la tasa de acontecimientos de exacerbación pulmonar por año-paciente.



**Tabla 8: Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 9**

	Paso de placebo a lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor–lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)
<b>Basal y crit. de valoración</b>	n = 101		n = 128	
<b>LCl<sub>2,5</sub> basal<sup>‡</sup>**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el LCl<sub>2,5</sub></b>				
Semana de extensión 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>IMC basal (kg/m<sup>2</sup>)<sup>‡</sup></b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Semana de extensión 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Puntuación basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)<sup>‡</sup></b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)</b>				
Semana de extensión 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
<b>Número de exacerbaciones pulmonares (acontecimientos) (ensayo 7 FAS and ROS)<sup>‡</sup></b>				
Número de acontecimientos por año-paciente (IC del 95 %)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Sujetos tratados con placebo en el ensayo 7 (n = 96) y que pasaron a un tratamiento activo de LUM/IVA en el estudio de extensión (P-L/I). Sujetos tratados con LUM/IVA en cualquiera de los estudios padre (ensayo 6 [n = 49] o ensayo 7 [n = 94]) y que continuaron el tratamiento activo de LUM/IVA en la extensión (L/I-L/I).

‡Basal para ambos grupos (P-L/I y L/I-L/I) fue el valor basal del ensayo 6 y el ensayo 7 (estudio padre) y el n correspondiente se refiere al conjunto de análisis en el estudio padre.

\*\*El subestudio LCI incluyó a 117 sujetos en el grupo L/I-L/I y 96 sujetos en el grupo P-L/I.

‡FAS = conjunto de análisis completo (n = 103) incluye a los sujetos que recibieron L/I en el ensayo 7 y en el ensayo 9, evaluados a lo largo del periodo del estudio acumulativo para L/I; ROS = conjunto de análisis de la extensión (n = 96) incluye a los sujetos que recibieron placebo en el ensayo 7 y L/I en el ensayo 9, evaluados a lo largo del periodo de estudio actual en el ensayo 9.

## 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  $C_{m\acute{a}x}$  fueron de 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y de 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para lumacaftor, respectivamente, y de 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y de 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  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)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y de 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 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 (coeficiente de variación en porcentaje [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 (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.

## Poblaciones especiales

### *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 AUC<sub>0-12h</sub> en aproximadamente el 50 % y la C<sub>máx</sub> en aproximadamente el 30 %) en comparación con los sujetos sanos pareados según los datos demográficos. 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 %.

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 (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 (ver sección 4.2).

### *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 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 en la Tabla 9:

**Tabla 9: Exposición media (DE) de lumacaftor e ivacaftor por grupo de edad**

Grupo de edad	Dosis	AUC <sub>ee</sub> (DE) media de lumacaftor (µg/ml*h)	AUC <sub>ee</sub> (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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y 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 preclínicos y clínicos disponibles indica que no hay ningún riesgo fototóxico.

#### Ivacaftor

Únicamente se observaron reacciones en los estudios de dosis repetidas a 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 preclínicos 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 CI<sub>15</sub> de 5,5 µM, en comparación con la C<sub>máx</sub> (1,5 µM) de ivacaftor a la dosis terapéutica 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<sub>máx</sub> 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 (ver sección 5.1).

#### *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 maternas 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 embriofetal 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  $\leq 100$  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 embriofetal en esta especie). Se ha observado transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

#### *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 (con exposiciones de aproximadamente 4 veces las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente ivacaftor de Orkambi, en función de los AUC sumados de ivacaftor y de sus metabolitos). Las dosis por encima de 100 mg/kg/día produjeron índices de supervivencia y lactancia equivalentes al 92 % y 98 % de los valores de control, 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  
Solución de amonio, concentrada

### **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**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blistér 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).

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

Envase de 28 comprimidos recubiertos con película.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/001  
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  
Fecha de la última renovación:

**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>.

▼ 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 granulado en sobre  
Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre

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

Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre

Cada sobre contiene 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado

Granulado de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

El granulado de Orkambi está indicado para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 2 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*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

**Tabla 1: Recomendaciones posológicas en pacientes de 2 años de edad o mayores**

<b>Edad</b>	<b>Dosis de Orkambi</b>	<b>Dosis diaria total</b>
2 a 5 años con un peso inferior a 14 kg	Un sobre de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	200 mg de lumacaftor/ 250 mg de ivacaftor
2 a 5 años con un peso de 14 kg o más	Un sobre de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor cada 12 horas	300 mg de lumacaftor/ 376 mg de ivacaftor
6 años o mayores	Consultar la ficha técnica de los comprimidos de Orkambi para más información	

Los pacientes pueden empezar el tratamiento cualquier día de la semana.

Este medicamento 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 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 el tratamiento en pacientes que estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis a un sobre (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 2 a 5 años con un peso inferior a 14 kg; 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor para pacientes de 2 a 5 años con un peso de 14 kg o más) cada dos días 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 el tratamiento durante más de una semana y posteriormente se reanuda cuando se estén tomando inhibidores potentes de CYP3A, reducir la dosis a un sobre (100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor para pacientes de 2 a 5 años con un peso inferior a 14 kg; 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor para pacientes de 2 a 5 años con un peso de 14 kg o más) cada dos días 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 renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución 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).

#### *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 del medicamento 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 en pacientes con insuficiencia hepática grave, 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**

<b>Insuficiencia hepática</b>	<b>Ajuste de la dosis</b>	<b>Dosis diaria total</b>
Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar la dosis	<i>Para pacientes de 2 a 5 años y &lt;14 kg</i> 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor  <i>Para pacientes de 2 a 5 años y ≥14 kg</i> 300 mg de lumacaftor +376 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B)	1 sobre cada mañana y 1 sobre por la noche cada dos días	<i>Para pacientes de 2 a 5 años y &lt;14 kg</i> día 1: 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor día 2: 100 mg de lumacaftor + 125 mg de ivacaftor  <i>Para pacientes de 2 a 5 años y ≥14 kg</i> día 1: 300 mg de lumacaftor + 376 mg de ivacaftor día 2: 150 mg de lumacaftor + 188 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)	1 sobre al día o con menos frecuencia	<i>Para pacientes de 2 a 5 años y &lt;14 kg</i> 100 mg de lumacaftor +125 mg de ivacaftor  <i>Para pacientes de 2 a 5 años y ≥14 kg</i> 150 mg de lumacaftor + 188 mg de ivacaftor

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Orkambi en niños menores de 2 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

#### Forma de administración

Vía oral.

Cada sobre es únicamente de un solo uso.

Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre de granulado con una cucharadilla (5 ml) de un alimento blando o líquido adecuado para la edad y tomar toda la mezcla. Algunos ejemplos de alimentos blandos son los purés de fruta, el yogur aromatizado, la leche o el zumo. Los alimentos o los líquidos deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Una vez mezclado, se ha demostrado que el producto se mantiene estable durante una hora y, por tanto, se debe ingerir durante este plazo de tiempo.

#### **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 heterocigóticos 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.

##### Reacciones adversas respiratorias

Las reacciones adversas respiratorias (p. ej., molestia torácica, disnea, broncoespasmo 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 volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ppVEF<sub>1</sub>) <40, que pueden dar lugar a la suspensión del medicamento. La experiencia clínica en pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> <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 VEF<sub>1</sub> 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).

##### Reacciones adversas hepatobiliares

Se han notificado con frecuencia 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. Los aumentos de las aminotransferasas se han observado con más frecuencia en los pacientes pediátricos que en los adultos. Entre las diferentes cohortes pediátricas por edad, los aumentos en las aminotransferasas se han observado con más frecuencia en los pacientes de 2 a 5 años que en los pacientes de 6 a 11 años (ver sección 4.8).

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 y/o ictericia clínica), se debe interrumpir la administración de lumacaftor/ivacaftor y hacer un seguimiento estrecho de las pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Se debe realizar una evaluación exhaustiva de las posibles causas y se debe hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para detectar progresión clínica. 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.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En base a la exposición y a las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacciones es el mismo para todas las concentraciones y formas farmacéuticas.

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 se 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 de 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 3. 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 ni de OAT3.

### Interacciones 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 la Tabla 3 procede mayoritariamente de estudios *in vitro*. Las recomendaciones facilitadas en “Comentario clínico” en la Tabla 3 se basan en los estudios de interacciones, la relevancia clínica o las interacciones previstas debido a las vías de eliminación. En primer lugar se enumeran las interacciones de mayor relevancia clínica.

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

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Medicamentos concomitantes de mayor relevancia clínica</b>		
<b>Antialérgicos:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antibióticos:</b> claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina	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.
	↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe reducir la dosis de lumacaftor/ivacaftor a un sobre cada dos días 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.
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.
<b>Anticonvulsivantes:</b> carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivantes	
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	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.

<b>Clase del medicamento concomitante:</b>		
<b>Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antimicóticos:</b> 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 sobre cada dos días 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.



<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Antiinflamatorios:</b> 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.
<b>Antimicobacterianos:</b> 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.
<b>Benzodiazepinas:</b> 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.
<b>Anticonceptivos hormonales:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante:</b>		
<b>Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Inmunosupresores:</b> 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.
<b>Inhibidores de la bomba de protones:</b> 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.
<b>Fitoterapias:</b> 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.
<b>Otros medicamentos concomitantes clínicamente relevantes</b>		
<b>Antiarrítmicos:</b> 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.
<b>Anticoagulantes:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
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.
<b>Antidepresivos:</b> 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.
<b>Corticoesteroides sistémicos:</b> 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.
<b>Antihistamínicos H<sub>2</sub>:</b> 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.

<b>Clase del medicamento concomitante: Nombre del principio activo</b>	<b>Efecto</b>	<b>Comentario clínico</b>
<b>Hipoglucemiantes orales:</b> 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. Todas las demás interacciones 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

No se dispone de datos en seres humanos sobre los efectos de lumacaftor y/o ivacaftor en la 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 (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 en los estudios de fase 3 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 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 o 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 homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* se presentan en la tabla 4 y se enumeran conforme al sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. 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 <sup>†</sup>
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*, broncoespasmo
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 <sup>‡</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema

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.

†1 paciente de 738

‡2 pacientes de 738

Los datos de seguridad de 1029 pacientes de 12 años o mayores, homocigóticos 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

##### *Reacciones adversas 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. 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 3 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).

##### *Reacciones adversas respiratorias*

Durante los ensayos 1 y 2, la incidencia de reacciones adversas respiratorias (p. ej., malestar torácico, disnea, broncoespasmo 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 estas reacciones adversas fue mayor en los pacientes con un VEF<sub>1</sub> menor antes del tratamiento. Aproximadamente las tres cuartas partes de las reacciones adversas 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 3b abierto de 24 semanas de duración (ensayo 5) en 46 pacientes de 12 años de edad o mayores con enfermedad pulmonar avanzada (ppVEF<sub>1</sub> <40) (ppVEF<sub>1</sub> medio basal

de 29,1 [intervalo: 18,3 a 42,0]), la incidencia de reacciones adversas respiratorias 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 una reacción adversa respiratoria grave, a tres pacientes se les redujo posteriormente la dosis y tres pacientes suspendieron el tratamiento. No se observó ninguna reacción adversa respiratoria 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 anomalías menstruales combinadas (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 60 pacientes de 2 a 5 años (ensayo 8), de 161 pacientes de 6 a 11 años (ensayos 6 y 7) y de 194 pacientes de 12 a 17 años con FQ homocigóticos 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.

Los datos de seguridad a largo plazo de un estudio de extensión de 96 semanas de duración en 57 pacientes de 2 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fueron, por lo general, coherentes con los del estudio padre de 24 semanas de duración en pacientes de 2 a 5 años (ensayo 8) y los datos de seguridad en pacientes de 6 a 11 años.

Los datos de seguridad a largo plazo de un estudio de extensión de 96 semanas de duración en 239 pacientes de 6 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* (ensayo 9) fueron, por lo general, coherentes con los de los estudios padre de 24 semanas de duración en pacientes de 6 a 11 años (ensayo 6 y ensayo 7).

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas para pacientes pediátricos de 2 a 11 años de edad*  
Reacciones adversas 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.

Durante el estudio clínico de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración en 60 pacientes de 2 a 5 años de edad (ensayo 8), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue del 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) y 15,0 % (9/60). Ningún paciente presentó niveles de bilirrubina total >2 veces el LSN. Tres pacientes suspendieron el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor de forma permanente debido al aumento de las aminotransferasas.

Reacciones adversas respiratorias

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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> al inicio del tratamiento durante las evaluaciones de espirometría seriadas tras la administración. El cambio absoluto desde antes de la administración hasta 4 a 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.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia de  $\geq 5$  % 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 2, controlado con placebo y doble ciego realizado en pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores. En este ensayo, 10 pacientes (homocigóticos 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 (homocigóticos o heterocigóticos 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 %:  $-18$ ;  $-4$ ).

En el ensayo 7 (ver sección “Eficacia clínica y seguridad”) en pacientes de 6 a 11 años de edad homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*, 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 nominal  $<0,0001$ ). 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 nominal  $<0,0001$ ).

En el ensayo 8 en pacientes de 2 a 5 años de edad homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR*, el cambio absoluto medio dentro del grupo en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de  $-31,7$  mmol/l (IC del 95 %:  $-35,7$ ;  $-27,6$ ). Asimismo, el cambio absoluto medio en el cloruro en el sudor desde la semana 24 hasta la semana 26 tras un periodo de reposo farmacológico de 2 semanas (para evaluar la respuesta sin medicación) supuso un aumento de  $33,0$  mmol/l (IC del 95 %:  $28,9$ ;  $37,1$ ; P nominal  $<0,0001$ ), lo que representa un regreso a los valores basales tras el periodo de reposo farmacológico. En la semana 24, el 16 % de los niños presentaron una disminución de cloruro en el sudor inferior a 60 mmol/l y ninguna por debajo de 30 mmol/l.

### *Cambios en el VEF<sub>1</sub>*

En el estudio de fase 2, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores se evaluaron también los cambios en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 3 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.

### Electrofisiología cardiaca

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 y 1000 mg de lumacaftor una vez al día/450 mg de ivacaftor cada 12 horas.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Ensayos en pacientes con FQ de 12 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR*

Se ha evaluado la eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con FQ homocigóticos 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 o mayores (edad media de 25,1 años) con un porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> (ppVEF<sub>1</sub>) en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF<sub>1</sub> 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 o mayores (edad media de 25,0 años) con un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre 40 y 90 (ppVEF<sub>1</sub> 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* o a los pacientes con 3 o más pruebas de función hepática anómalas (ALAT, ASAT, FA, GGT  $\geq 3$  veces el LSN o bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN).

La variable principal de la eficacia en ambos estudios fue el cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24. Otras variables de eficacia incluyeron el cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub>, 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  $\geq 5$  % desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> (Tabla 5). La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo y la región geográfica. Los ensayos de fase 3 de lumacaftor/ivacaftor incluyeron a 81 pacientes con un valor basal de ppVEF<sub>1</sub> <40. La diferencia del tratamiento en este subgrupo fue comparable a la observada en pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> ≥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 ppVEF<sub>1</sub> 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 ppVEF<sub>1</sub> <40 y de 2,47 puntos porcentuales (P <0,0001) en los pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> ≥40.

**Tabla 5. Resumen de las variables principal y secundarias 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)
<b>Cambio absoluto en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 (puntos porcentuales)</b>	Diferencia del tratamiento	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	2,55 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	–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)
<b>Cambio relativo en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 (%)</b>	Diferencia del tratamiento	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	4,4 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	–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)
<b>Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Diferencia del tratamiento	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P <0,0001) <sup>†</sup>	–	0,24 (P = 0,0004)
	Cambio intragrupal	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)
<b>Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio de CFQ-R en la semana 24 (puntos)</b>	Diferencia del tratamiento	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Cambio intragrupal	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)
<b>Proporción de pacientes con cambio relativo ≥5 % en ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Riesgo relativo	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Número de exacerbaciones pulmonares hasta la semana 24</b>	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 las variables principal y secundarias frente al placebo; en cada paso, para alcanzar la significación estadística era necesario obtener un valor P ≤0,0250 y que todas las pruebas anteriores también cumplieran este nivel de significación.

<sup>†</sup>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

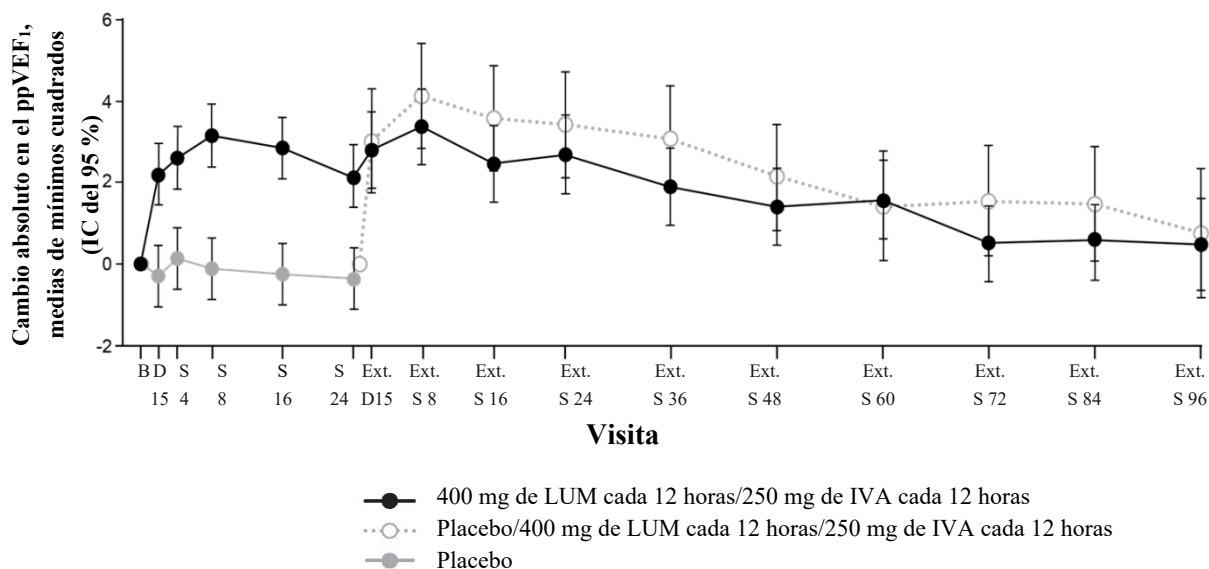
de acontecimientos al año, anualizado a 48 semanas, fue de 0,70 en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y de 1,14 en el grupo de placebo. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor disminuyó significativamente el riesgo de exacerbaciones que requieren hospitalización frente al placebo en un 61 % (cociente de 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 3 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 o 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 una vez al día/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 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 VEF<sub>1</sub> en cada visita<sup>†</sup>**



B Basal  
D Día  
S Semana

<sup>†</sup>De los ensayos 1, 2 y 3.

**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
<b>ppVEF<sub>1</sub> basal‡</b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> (puntos porcentuales)</b>						
Semana de extensión 72		(n = 134) 1,5 (0,2, 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4, 1,5)	0,2806
Semana de extensión 96		(n = 75) 0,8 (-0,8, 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7, 1,6)	0,4231
<b>Cambio relativo desde el valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> (%)</b>						
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
<b>IMC basal (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
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
<b>Puntuación basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)</b>						
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

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)†		Valor P
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	
<b>Número de exacerbaciones pulmonares (acontecimientos)** † ***</b>					
Número de acontecimientos por año-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 año-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 año-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 año-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 heterocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR*

El ensayo 4 fue un ensayo de fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 125 pacientes con FQ de 18 años de edad o mayores con un ppVEF<sub>1</sub> 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. La variable principal fue la mejoría en la función pulmonar determinada mediante el cambio absoluto medio desde el valor basal en el día 56 en el ppVEF<sub>1</sub>. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor no produjo ninguna mejoría significativa en el ppVEF<sub>1</sub> en relación con el placebo en los pacientes con FQ heterocigóticos 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 homocigóticos 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 (LCI<sub>2,5</sub>) ≥ 7,5 en la visita de selección inicial (LCI<sub>2,5</sub> medio de 10,28 al inicio [intervalo: 6,55 a 16,38]) y un ppVEF<sub>1</sub> ≥ 70 en la selección (ppVEF<sub>1</sub> 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.

La variable principal de la eficacia fue el cambio absoluto en el LCI<sub>2,5</sub> desde el valor basal hasta la semana 24. Las variables secundarias 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 las variables principal y secundarias clave en el ensayo 7**

		<b>Placebo (n = 101)</b>	<b>LUM 200 mg/IVA 250 mg cada 12 horas (n = 103)</b>
<b>Variable principal</b>			
<b>Cambio absoluto en el índice de aclaramiento pulmonar (LCI<sub>2,5</sub>) desde el valor basal hasta la semana 24</b>	Diferencia del tratamiento	–	–1,09 (P <0,0001)
	Cambio intragrupal	0,08 (P = 0,5390)	–1,01 (P <0,0001)
<b>VARIABLES SECUNDARIAS CLAVE*</b>			
<b>Cambio absoluto en el IMC en la semana 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Diferencia del tratamiento	–	0,11 (P = 0,2522)
	Cambio intragrupal	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P <0,0001)
<b>Cambio absoluto en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R hasta la semana 24 (puntos)</b>	Diferencia del tratamiento	–	2,5 (P = 0,0628)
	Cambio intragrupal	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P <0,0001)

\*El ensayo incluyó variables secundarias clave y otras variables secundarias.

Además se evaluó el porcentaje predicho del VEF<sub>1</sub> como otra variable secundaria clínicamente significativa. En los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, la diferencia del tratamiento para el cambio absoluto en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 2,4 (P = 0,0182).

Los pacientes con FQ de 6 años de edad o mayores del ensayo 6 y el ensayo 7 fueron incluidos en un estudio de fase 3 de extensión y multicéntrico (ensayo 9). Este ensayo de extensión se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor. De los 262 pacientes que recibieron algún tratamiento en el ensayo 6 o el ensayo 7, 239 (91 %) recibieron dosis y tratamiento activo (los pacientes de 6 a <12 años de edad recibieron lumacaftor 200 mg cada 12 horas/ivacaftor 250 mg cada 12 horas; los pacientes ≥12 años de edad recibieron lumacaftor 400 mg cada 12 horas/ivacaftor 250 mg cada 12 horas) en el estudio de extensión hasta un máximo de 96 semanas adicionales (es decir, hasta un total de 120 semanas) (ver sección 4.8). En la Tabla 8 se presentan los resultados de eficacia secundarios y la tasa de acontecimientos de exacerbación pulmonar por año-paciente.

**Tabla 8: Efecto a largo plazo de lumacaftor/ivacaftor en el ensayo 9**

	Paso de placebo a lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor–lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)	Media (DE)	Mínimos cuadrados (IC 95 %)
<b>Basal y crit. de valoración</b>	n = 101		n = 128	
<b>LCl<sub>2,5</sub> basal<sup>‡</sup>**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el LCl<sub>2,5</sub></b>				
Semana de extensión 96		(n = 69) -0,86 (-1,33, -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25, -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>IMC basal (kg/m<sup>2</sup>)<sup>‡</sup></b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Cambio absoluto desde el valor basal en el IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Semana de extensión 96		(n = 83) 2,04 (1,77, 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Puntuación basal en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)<sup>‡</sup></b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Cambio absoluto en la puntuación en el dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (puntos)</b>				
Semana de extensión 96		(n = 65) 6,6 (3,1, 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8, 10,0)
<b>Número de exacerbaciones pulmonares (acontecimientos) (ensayo 7 FAS and ROS)<sup>‡</sup></b>				
Número de acontecimientos por año-paciente (IC del 95 %)		n = 96 0,30 (0,21, 0,43)		n = 103 0,45 (0,33, 0,61)

\*Sujetos tratados con placebo en el ensayo 7 (n = 96) y que pasaron a un tratamiento activo de LUM/IVA en el estudio de extensión (P-L/I). Sujetos tratados con LUM/IVA en cualquiera de los estudios padres (ensayo 6 [n = 49] o ensayo 7 [n = 94]) y que continuaron el tratamiento activo de LUM/IVA en la extensión (L/I-L/I).

‡Basal para ambos grupos (P-L/I y L/I-L/I) fue el valor basal del ensayo 6 y el ensayo 7 (estudio padre) y el n correspondiente se refiere al conjunto de análisis en el estudio padre.

\*\*El subestudio LCI incluyó a 117 sujetos en el grupo L/I-L/I y 96 sujetos en el grupo P-L/I.

‡FAS = conjunto de análisis completo (n = 103) incluye a los sujetos que recibieron L/I en el ensayo 7 y en el ensayo 9, evaluados a lo largo del periodo del estudio acumulativo para L/I; ROS = conjunto de análisis de la extensión (n = 96) incluye a los sujetos que recibieron placebo en el ensayo 7 y L/I en el ensayo 9, evaluados a lo largo del periodo de estudio actual en el ensayo 9.

*Ensayo 8: Estudio de seguridad y tolerabilidad en pacientes pediátricos con FQ de 2 a 5 años de edad homocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR*

El ensayo 8 evaluó a 60 pacientes de 2 a 5 años en la selección (edad media de 3,7 años al inicio). Según su peso en el momento de la selección, los pacientes recibieron el granulado mezclado con alimentos cada 12 horas, a una dosis de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor granulado para los pacientes con un peso inferior a 14 kg (n = 19) o a una dosis de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor para los pacientes con un peso de 14 kg o más (n = 41), durante 24 semanas junto con los tratamientos prescritos para la FQ. A fin de evaluar los efectos sin medicación, los pacientes acudieron a una visita de seguimiento de la seguridad tras un periodo de reposo farmacológico de 2 semanas.



Las variables secundarias incluyeron el cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 y el cambio absoluto en el cloruro en el sudor desde la semana 24 hasta la semana 26 (ver “Efectos farmacodinámicos”), así como las variables enumeradas en la Tabla 9. No se ha determinado claramente la relevancia clínica de la magnitud de estos cambios en niños de 2 a 5 años con fibrosis quística en un tratamiento más prolongado.

**Tabla 9: Resumen de las variables secundarias en el ensayo 8**

<b>VARIABLES SECUNDARIAS*</b>	<b>LUM/IVA</b>
Cambio absoluto desde el valor basal en el índice de masa corporal (IMC)	n = 57 0,27 IC del 95 %: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación z del IMC ajustado a la edad	n = 57 0,29 IC del 95%: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Cambio absoluto desde el valor basal en el peso (kg)	n = 57 1,4 IC del 95 %: 1,2; 1,7; P <0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación z del peso ajustado a la edad	n = 57 0,26 IC del 95 %: 0,15; 0,38; P <0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la estatura (cm)	n = 57 3,6 IC del 95 %: 3,3; 3,9; P <0,0001
Cambio absoluto desde el valor basal en la puntuación z de la estatura ajustada a la edad	n = 57 0,09 IC del 95 %: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Cambio absoluto desde el valor basal en los niveles de elastasa-1 fecal (µg/g)**	n = 35 52,6 IC del 95 %: 22,5; 82,7; P = 0,0012
Índice de aclaramiento pulmonar (LCI) 2,5	n = 17 -0,58 IC del 95 %: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Nota: Los valores P de la tabla son nominales.

\*Para las variables enumeradas, el cambio absoluto desde el valor basal es el cambio absoluto medio desde el valor basal en la semana 24.

\*\*Todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática basal. Tres de los 48 pacientes que presentaron valores de elastasa-1 fecal <100 µg/g al inicio alcanzaron un nivel de ≥200 µg/g en la semana 24.

### 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 (±DE) en estado estacionario para el AUC<sub>0-12h</sub> y la C<sub>máx</sub> fueron de 198 (64,8) µg\*h/ml y de 25,0 (7,96) µg/ml para lumacaftor, respectivamente, y

de 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y de 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  para ivacaftor, respectivamente. Después de la administración oral de 150 mg de ivacaftor en monoterapia cada 12 horas en estado posprandial, las medias ( $\pm\text{DE}$ ) en estado estacionario para el  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  y la  $\text{C}_{\text{máx}}$  fueron de 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y de 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 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  $t_{\text{máx}}$  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  $t_{\text{máx}}$  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 (coeficiente de variación en porcentaje [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 (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,  $\text{CL}/\text{F}$  (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.

### Poblaciones especiales

#### *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 AUC<sub>0-12h</sub> en aproximadamente el 50 % y la C<sub>máx</sub> en aproximadamente el 30 %) en comparación con los sujetos sanos pareados según los datos demográficos. 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 %.

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 (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 (ver sección 4.2).

#### *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 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 10:

**Tabla 10: Exposición media (DE) de lumacaftor e ivacaftor por grupo de edad**

Grupo de edad	Dosis	AUC <sub>ce</sub> (DE) media de lumacaftor (µg/ml*h)	AUC <sub>ce</sub> (DE) media de ivacaftor (µg/ml*h)
Pacientes de 2 a 5 años con un peso inferior a 14 kg	Sobre de 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor cada 12 horas	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Pacientes de 2 a 5 años con un peso de 14 kg o más	Sobre de 150 mg de lumacaftor/188 mg de ivacaftor cada 12 horas	217 (48,6)	5,90 (1,93)
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 preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y 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 preclínicos y clínicos disponibles indica que no hay ningún riesgo fototóxico.

#### Ivacaftor

Únicamente se observaron reacciones en los estudios de dosis repetidas a 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 preclínicos 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 CI<sub>15</sub> de 5,5 µM, en comparación con la C<sub>máx</sub> (1,5 µM) de ivacaftor a la dosis terapéutica 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<sub>máx</sub> 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 (ver sección 5.1).

#### *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 maternas 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  $\leq 100$  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). Se ha observado transferencia placentaria de ivacaftor en ratas y conejas preñadas.

#### *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 (con exposiciones de aproximadamente 4 veces las obtenidas con la dosis máxima recomendada en seres humanos del componente ivacaftor de Orkambi, en función de los AUC sumados de ivacaftor y de sus metabolitos). Las dosis por encima de 100 mg/kg/día produjeron índices de supervivencia y lactancia equivalentes al 92 % y 98 % de los valores de control, 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**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Una vez mezclado, se ha demostrado que la mezcla es estable durante una hora.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El granulado de Orkambi se presenta en un sobre con lámina de aluminio (tereftalato de polietileno orientado biaxialmente/polietileno/aluminio/polietileno [BOPET/PE/Alu/PE]).

Tamaño de envase de 56 sobres (4 tarjeteros con 14 sobres cada uno).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/006  
EU/1/15/1059/007

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

Fecha de la primera autorización: 19/noviembre/2015  
Fecha de la última renovación:

## **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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quater</sup>, 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 IPS 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 titular de la autorización de comercialización (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:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p><b>Estudio posautorización de seguridad (EPAS)</b></p> <p>El solicitante debe llevar a cabo un estudio observacional a largo plazo de 5 años de duración con lumacaftor/ivacaftor en pacientes con fibrosis quística que incluya también variables microbiológicas y clínicas (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.</p>	<p>Informe final del estudio clínico en diciembre de 2021</p>
<p><b>Estudio posautorización de eficacia (EPAE)</b></p> <p>En función del protocolo acordado, el solicitante debe llevar a cabo un estudio de eficacia a largo plazo para comparar la progresión de la enfermedad en niños con FQ homocigóticos para la mutación <i>F508del-CFTR</i> y una edad de 2 a 5 años en el momento de iniciar el tratamiento con Orkambi frente a la progresión de la enfermedad en una cohorte simultánea ajustada de niños con FQ que nunca han recibido tratamiento con Orkambi, además de en una cohorte histórica longitudinal.</p>	<p>Análisis provisional: diciembre de 2022</p> <p>Informe final: diciembre de 2025</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**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**

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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**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 100/125 comprimidos

**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**

**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**

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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**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 BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orkambi 100 mg/125 mg comprimidos  
lumacaftor/ivacaftor

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Mañana

Noche



**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**

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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**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 200/125

**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 MÚLTIPLE (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**

Envase múltiple: 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 200/125

**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 ENVASE MÚLTIPLE**

**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 envase múltiple. No puede venderse por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/001 112 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 MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orkambi 200 mg/125 mg comprimidos  
lumacaftor/ivacaftor

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Mañana

Noche

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA LOS SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre  
lumacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre de granulado contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

granulado

56 sobres

4 tarjeteros individuales con 14 sobres cada uno

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Levantar aquí para abrir

**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**



**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 100/125 granulado

**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

### TARJETERO PARA SOBRES

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 100 mg de lumacaftor y 125 mg de ivacaftor.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

granulado

14 sobres

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

##### Instrucciones de uso

- Dosis habitual: tome **un sobre** de ORKAMBI granulado **cada 12 horas**.
- Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Consúmlalo completamente. Una vez mezclado, utilice en el plazo de una hora, justo antes o después de tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Mañana  
Noche

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro tarjetero.

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**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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 (Ireland) Limited

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/006

**13. NÚMERO DE 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Orkambi 100 mg/125 mg granulado  
lumacaftor/ivacaftor

Vía oral

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA LOS SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre  
lumacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada sobre de granulado contiene 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

granulado

56 sobres

4 tarjeteros individuales con 14 sobres cada uno

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Levantar aquí para abrir

**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**

**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 (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Orkambi 150/188

**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

### TARJETERO PARA SOBRES

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre  
lumacaftor/ivacaftor

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre de granulado contiene 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor.

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

granulado

14 sobres

#### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

##### Instrucciones de uso

- Dosis habitual: tome **un sobre** de ORKAMBI granulado **cada 12 horas**.
- Mezcle todo el contenido de un sobre con 5 ml de un alimento blando o líquido, adecuado para la edad, que se encuentre a temperatura ambiente o por debajo de esta. Consúmlalo completamente. Una vez mezclado, utilice en el plazo de una hora, justo antes o después de tomar una comida o un aperitivo que contenga grasas.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Mañana  
Noche

Utilice las dosis de los 7 días antes de empezar otro tarjetero.

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**

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**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 (Ireland) Limited

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/15/1059/007

**13. NÚMERO DE 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 QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**SOBRES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Orkambi 150 mg/188 mg granulado  
lumacaftor/ivacaftor

Vía oral

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **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 contiene dos principios activos: lumacaftor e 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 o 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 (homocigóticos).

Lumacaftor e ivacaftor 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.

Orkambi puede ayudarle a respirar al mejorar su función pulmonar. Asimismo, puede notar 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 o farmacéutico antes de empezar a tomar Orkambi.

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

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 con frecuencia 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)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión

Su médico debe hacerle 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 o estrechamiento de las vías aéreas** 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 está recomendado en pacientes que se hayan sometido a **un trasplante de órganos**.

### **Niños menores de 6 años**

Los comprimidos de Orkambi no se deben utilizar en niños menores de 6 años de edad. Existen otras formas del medicamento (granulado en un sobre) que son más apropiadas para niños menores de 6 años de edad; pregunte a su médico o farmacéutico.

### **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, informe 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 H<sub>2</sub> (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.

### **Orkambi contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **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 o 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).

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

Puede comenzar a tomar Orkambi cualquier día de la semana.

**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 por la mañana y un comprimido por la noche.

### **Forma de administración**

Orkambi se toma por vía oral. Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa ni disuelva los comprimidos.

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).

**Avise 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

### **Otros efectos adversos**

**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
- Estrechamiento de las vías aéreas
- 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)
- Niveles altos de enzimas hepáticas (se detectan en análisis de 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 en los hombres\*
- 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. Sin embargo, el aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es más frecuente en los niños pequeños que en los adultos.

**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/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.



Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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 (ver sección 2 “Orkambi contiene sodio”).
- 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

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 100 mg/125 mg se presenta en envases de 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

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

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 200 mg/125 mg se presenta en envases de 28 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples de 112 comprimidos recubiertos con película (4 envases de 28 comprimidos recubiertos con película).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

**Responsable de la fabricación**

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

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

**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.

## Prospecto: información para el paciente

### Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre 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 su hijo pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece 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 al médico de su hijo o al farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico de su hijo o al 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 que su hijo empiece 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 contiene dos principios activos: lumacaftor e ivacaftor. Es un medicamento que se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 2 años de edad o 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 (homocigóticos).

Lumacaftor e ivacaftor 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.

#### 2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a tomar Orkambi

##### No use Orkambi

- si su hijo 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 al médico de su hijo o al farmacéutico antes de que empiece a tomar Orkambi.

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

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

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

- Dolor o molestia en la zona superior derecha del estómago (abdomen)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina oscura
- Confusión

El médico de su hijo debe hacerle análisis de sangre para comprobar cómo tiene su hijo 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 o estrechamiento de las vías aéreas** en pacientes al comienzo del tratamiento con Orkambi, especialmente en pacientes con deterioro de la función pulmonar. Si la función pulmonar de su hijo está deteriorada, el médico de su hijo 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. El médico de su hijo puede realizar un seguimiento de la tensión arterial de su hijo 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. El médico de su hijo le puede realizar algunas exploraciones en los ojos antes y durante el tratamiento con Orkambi.

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

### **Niños menores de 2 años**

Se desconoce si Orkambi es seguro y eficaz en niños menores de 2 años. Por tanto, Orkambi no se debe utilizar en niños menores de 2 años.

### **Otros medicamentos y Orkambi**

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

En especial, informe al médico si su hijo 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 H<sub>2</sub> (se utilizan para disminuir el ácido en el estómago), por ejemplo: ranitidina
- Glucósidos cardiacos (se utilizan para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva leve o moderada y del ritmo cardiaco 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. El médico de su hijo puede solicitar otra prueba para verificar los resultados.

### **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 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.

### Orkambi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### 3. Cómo tomar Orkambi

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

El médico de su hijo determinará la dosis correcta para su hijo. Su hijo debe seguir utilizando todos los demás medicamentos, a menos que el médico de su hijo le indique que deje de tomar alguno.

#### Dosis recomendada

La dosis recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores se indica en la siguiente tabla. Orkambi se debe tomar por la mañana y por la noche (cada 12 horas) con alimentos que contengan grasas.

Hay diferentes concentraciones de Orkambi según la edad y el peso del niño. Compruebe que le hayan recetado la dosis correcta (a continuación).

Edad, peso	Producto	Dosis
2 a 5 años con un peso inferior a 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre	1 sobre por la mañana 1 sobre por la noche
2 a 5 años con un peso de 14 kg o más	Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre	1 sobre por la mañana 1 sobre por la noche

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

- **Problemas de hígado moderados:** la dosis se puede reducir en días alternos: dos sobres un día (por la mañana y por la noche) y un sobre el día siguiente (por la mañana solamente).
- **Problemas de hígado graves:** la dosis se puede reducir a un sobre al día o con menos frecuencia.

#### Forma de administración

Orkambi se toma por vía oral.

Cada sobre es únicamente de un solo uso.

Puede empezar a administrar Orkambi a su hijo cualquier día de la semana.

Administración del granulado de Orkambi a su hijo:

- Sujete el sobre del granulado con la línea para cortar hacia arriba.
- Agite suavemente el sobre para que el contenido se asiente.
- Abra el sobre rompiendo o cortando por la línea para cortar.
- Mezcle todo el contenido de un sobre con una cucharadita (5 ml) de un alimento blando o líquido adecuado para la edad. Los alimentos o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Algunos ejemplos de alimentos blandos o líquidos adecuados para la edad incluyen puré de frutas, yogur aromatizado, leche o zumo.
- Una vez mezclado, dé el medicamento a su hijo inmediatamente. Si no es posible, déselo en la hora siguiente de haberlo mezclado. Asegúrese de que se toma toda la mezcla inmediatamente.
- Justo antes o justo después de la administración, debe dar a su hijo un alimento o un aperitivo que contenga grasas (a continuación se dan algunos ejemplos).

Es importante **tomar Orkambi con alimentos que contengan grasas** para obtener los niveles adecuados del medicamento en el organismo. 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 su hijo toma más Orkambi del que debe**

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

#### **Si olvidó administrar Orkambi a su hijo**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Orkambi de su hijo**

Administre Orkambi a su hijo durante todo el tiempo que el médico de su hijo le haya recomendado. No interrumpa el tratamiento a menos que el médico de su hijo se lo indique. Debe seguir administrando el medicamento de la forma indicada por el médico incluso si su hijo se encuentra bien.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al 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).

**Avise al médico de su hijo de inmediato** si su hijo experimenta:

- 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

#### **Otros efectos adversos**

**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
- Estrechamiento de las vías aéreas
- 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)
- Niveles altos de enzimas hepáticas (se detectan en análisis de 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 en los hombres\*
- 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. Sin embargo, el aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es más frecuente en los niños pequeños que en los adultos.

**Comunicación de efectos adversos**

**Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso**, consulte al médico de su hijo o al 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/sobre después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al farmacéutico de su hijo cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que su hijo 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 granulado en sobre:

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

#### Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre:

Cada sobre contiene 150 mg de lumacaftor y 188 mg de ivacaftor.

Los demás componentes son: celulosa, microcristalina; croscarmelosa sódica; succinato acetato de hipromelosa; povidona (K30); y lauril sulfato sódico (ver sección 2 “Orkambi contiene sodio”).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Orkambi 100 mg/125 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.

Orkambi 150 mg/188 mg granulado en sobre es un granulado de color blanco a blanquecino.

El granulado se suministra en sobres.

- Tamaño de envase de 56 sobres (contiene 4 tarjeteros individuales con 14 sobres cada uno)

### Titular de la autorización de comercialización

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanda  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

### Responsable de la fabricación

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

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

**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**

**Motivos para una renovación adicional**

## Motivos para una renovación adicional

Teniendo en cuenta los datos disponibles desde la concesión de la autorización de comercialización inicial, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) considera que el balance beneficio-riesgo de Orkambi sigue siendo positivo, pero considera que se debe supervisar estrechamente su perfil de seguridad por las siguientes razones:

- Hay un estudio posautorización de seguridad (EPAS) con Orkambi en curso cuyo objetivo es evaluar la seguridad a largo plazo del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) en pacientes con fibrosis quística (FQ). Dado que este estudio está clasificado como de categoría 1 y los resultados se consideran clave para el balance beneficio-riesgo, se considera adecuado realizar una segunda renovación de la autorización de comercialización.
- Los datos disponibles sobre la exposición y el uso poscomercialización son limitados para las aprobaciones recientes en pacientes pediátricos (6 a 12 años y 2 a 5 años de edad).
- Está previsto realizar un estudio posautorización de eficacia (EPAE) para comparar la progresión de la enfermedad entre los niños con FQ homocigóticos para la mutación F508del en el gen *CFTR* de 2 a 5 años de edad en el momento de iniciar el tratamiento con Orkambi frente a la progresión de la enfermedad entre una cohorte correspondiente simultánea de niños con FQ que nunca han recibido tratamiento con Orkambi, además de una cohorte histórica longitudinal. Se espera que este estudio permita verificar el impacto del tratamiento con Orkambi en los desenlaces clínicos (incluida la seguridad a largo plazo) y la progresión de la enfermedad, y que confirme los supuestos actuales de eficacia y seguridad.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el perfil de seguridad limitado de Orkambi, el CHMP concluyó que el TAC debe presentar una solicitud de renovación adicional en el plazo de 5 años.