MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr**ORKAMBI**MD

Comprimés de lumacaftor et d'ivacaftor

100 mg/125 mg
200 mg/125 mg

Granulés de lumacaftor et d'ivacaftor

100 mg/125 mg
150 mg/188 mg

Correcteur et potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique

ATC R07AX30

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated
20, Bay Street, bureau 1520
Toronto (Ontario)
M5J 2N8

Date de préparation :
11 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 215032

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 17
SURDOSAGE 22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 29

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 31
ESSAIS CLINIQUES 32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 37
TOXICOLOGIE 40
RÉFÉRENCES 45

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS 46

^{Pr}ORKAMBI^{MD}

Lumacaftor/ivacaftor

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 100 mg de lumacaftor/ 125 mg d'ivacaftor et 200 mg de lumacaftor/ 125 mg d'ivacaftor	Cellulose microcristalline; croscarmellose sodique; laurylsulfate de sodium; polyvidone; stéarate de magnésium; et succinate d'acétate d'hypromellose. L'enrobage par film du comprimé contient de l'alcool polyvinylique, du carmin, du colorant bleu FD&C nº 1, du colorant bleu FD&C nº 2, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol et du talc. L'encre d'imprimerie contient de l'hydroxyde d'ammonium, de la laque en écailles, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol.
Orale	Granulés 100 mg de lumacaftor/ 125 mg d'ivacaftor et 150 mg de lumacaftor/ 188 mg d'ivacaftor	Cellulose microcristalline; croscarmellose sodique; laurylsulfate de sodium; polyvidone; succinate d'acétate d'hypromellose

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 2 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*).

Emploi limité
L'efficacité et l'innocuité d'ORKAMBI n'ont pas été établies chez les patients atteints de FK autres que ceux qui sont homozygotes pour la mutation *F508del.*

Gériatrie (≥ 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ORKAMBI chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été évaluées.

Pédiatrie (< 2 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'ORKAMBI chez les patients de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

CONTRE-INDICATIONS

Patients présentant une hypersensibilité aux substances actives contenues dans ce médicament ou à tout autre ingrédient qui entre dans la préparation ou dans l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque

On a observé une augmentation de la tension artérielle et une baisse de la fréquence cardiaque pendant le traitement par ORKAMBI (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La tension artérielle doit être surveillée périodiquement chez tous les patients pendant le traitement. Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent une hypertension préexistante, une faible fréquence cardiaque au départ (< 60 battements par minute) ou d'autres affections pouvant être exacerbées par ces effets hémodynamiques. L'administration concomitante de médicaments entraînant une augmentation de la tension artérielle et(ou) une baisse de la fréquence cardiaque doit être évitée dans la mesure du possible pendant le traitement par ORKAMBI.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique

Des anomalies de la fonction hépatique, y compris une maladie du foie à un stade avancé, peuvent être présentes chez les patients atteints de FK. Une aggravation de la fonction hépatique, y compris une encéphalopathie hépatique, de patients présentant une maladie du foie de stade avancé a été signalée chez certains patients atteints de FK traités par ORKAMBI. Une décompensation de la fonction hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, a été signalée chez des patients atteints de FK traités par ORKAMBI qui avaient déjà une cirrhose et qui présentaient une hypertension portale.

Il faut utiliser ORKAMBI avec prudence chez les patients atteints d'une maladie du foie à un stade avancé (p. ex. cirrhose et[ou] hypertension portale) et surveiller de près ces patients après l'instauration du traitement, et ce, seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Si ORKAMBI est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, il

faut les surveiller de près après l'instauration du traitement et réduire la dose comme recommandé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Effet sur les épreuves de la fonction hépatique
Des effets indésirables graves liés à un taux élevé de transaminases (alanine transaminase [ALT] ou aspartate transaminase [AST]) ont été signalés chez des patients atteints de FK qui recevaient ORKAMBI. Dans certains cas, ces taux élevés étaient associés à une hausse concomitante du taux sérique total de bilirubine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Le traitement doit être interrompu et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST se situe à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), en l'absence d'un taux élevé de bilirubine. Le traitement doit aussi être interrompu et les résultats des épreuves de laboratoire doivent aussi faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients dont les élévations du taux d'ALT ou d'AST sont plus de 3 fois la LSN, lorsque le taux de bilirubine se situe à plus de 2 fois la LSN. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement.

Interactions
Emploi concomitant avec des substrats du CYP3A
Le lumacaftor est un puissant inducteur du CYP3A. La coadministration d'ORKAMBI avec un substrat sensible du CYP3A ou un substrat du CYP3A ayant un index thérapeutique étroit n'est pas recommandée.

ORKAMBI peut grandement réduire l'exposition aux contraceptifs hormonaux, ce qui en réduit l'efficacité. Les contraceptifs hormonaux, y compris les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques et implantables, ne constituent pas une méthode de contraception efficace lorsqu'ils sont coadministrés avec ORKAMBI (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A
L'ivacaftor est un substrat du CYP3A. Les produits médicinaux qui inhibent ou induisent l'activité du CYP3A peuvent avoir une incidence sur le profil pharmacocinétique de l'ivacaftor.

La posologie d'ORKAMBI devra peut-être être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'exposition à l'ivacaftor peut être réduite en cas de prise concomitante d'inducteurs du CYP3A. Le cas échéant, l'efficacité d'ORKAMBI pourrait être réduite (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Interactions médicament-médicament** et **Interactions médicament-herbe médicinale**).

Ophtalmologique
Cataractes

Des cas d'opacité du cristallin non congénitale n'ayant pas d'incidence sur la vision ont été déclarés chez des enfants traités par ORKAMBI et l'ivacaftor en monothérapie. Bien que d'autres facteurs de risque aient été observés chez ces patients (par exemple la prise de corticostéroïdes et l'exposition à la radiation), il n'est pas exclu que l'ivacaftor en ait été la cause (voir **TOXICOLOGIE**). Il est recommandé de procéder à un examen ophtalmologique initial et à des examens de suivi chez les enfants qui amorcent un traitement par ORKAMBI.

Considérations périopératoires

Patients ayant subi une greffe d'organe

L'utilisation d'ORKAMBI chez des patients atteints de FK qui ont subi une greffe d'organe n'a fait l'objet d'aucune étude. Par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** pour connaître les interactions avec les immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine et le tacrolimus.

Rénal

La prudence est recommandée lorsqu'ORKAMBI est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale au stade ultime (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Respiratoire

Des événements touchant les voies respiratoires (p. ex. sensation de malaise à la poitrine, dyspnée et respiration anormale) étaient observés plus souvent chez les patients lors de l'instauration du traitement par ORKAMBI que chez ceux recevant le placebo. Ces événements, qui peuvent être graves, surtout chez les patients qui ont un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit < 40, ont parfois entraîné l'arrêt du traitement. L'expérience clinique chez les patients ayant un VEMS prédit < 40 est limitée, et il est recommandé de surveiller ces patients de plus près lors de l'instauration du traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi d'ORKAMBI chez la femme enceinte n'a été réalisé. La portée de l'exposition des femmes enceintes à ORKAMBI dans le cadre des essais cliniques était très limitée.

Des études sur la reproduction animale ont été faites avec les composantes individuelles d'ORKAMBI, le lumacaftor et l'ivacaftor (voir **TOXICOLOGIE**). Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ORKAMBI ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent clairement le risque éventuel pour le fœtus.

Lumacaftor

Le lumacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin (voir **TOXICOLOGIE** pour plus de détails). Le passage transplacentaire du lumacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides.

Ivacaftor
L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin; le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides (voir **TOXICOLOGIE** pour plus de détails).

L'ivacaftor a réduit les indices de fertilité et de performance de reproduction chez les rats et les rates par suite de l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour (environ 11 et 7 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de la composante ivacaftor d'ORKAMBI), lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la grossesse. Aucun effet n'a été observé sur les indices de fertilité et de performance de reproduction des rats et des rates par suite de l'administration de ≤ 100 mg/kg/jour (environ 8 et 4,5 fois la DMRH de la composante ivacaftor d'ORKAMBI) (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent
Le lumacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes. L'excrétion du lumacaftor et de l'ivacaftor dans le lait maternel de la femme est probable. Aucun essai n'a été réalisé sur les effets du lumacaftor et(ou) de l'ivacaftor chez les nourrissons allaités par une mère ayant pris le médicament. ORKAMBI ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson allaité.

Anomalies du cycle menstruel
Les femmes qui prennent ORKAMBI, surtout celles qui utilisent un contraceptif hormonal, pourraient présenter une plus grande incidence d'événements combinés constituant des anomalies du cycle menstruel, tels que : aménorrhée, dysménorrhée, ménorragies, irrégularité des menstruations, métrorragies, oligoménorrhée et polyménorrhée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Pédiatrie (< 2 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'ORKAMBI chez les patients de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

Gériatrie (≥ 65 ans)
L'innocuité et l'efficacité d'ORKAMBI chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été évaluées.

Surveillance et épreuves de laboratoire
Élévation des taux de transaminases (ALT ou AST) et surveillance
Des taux élevés de transaminases ont été signalés chez des patients atteints de FK qui prenaient ORKAMBI (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Comme une association à une lésion au foie ne peut être exclue, il est recommandé d'évaluer les résultats des tests de la fonction hépatique (taux d'ALT, d'AST et de bilirubine) avant d'instaurer le traitement par ORKAMBI, tous les trois mois pendant la première année de traitement, puis chaque année par la suite. Chez les patients qui ont des antécédents d'élévation du taux de transaminases ou de bilirubine, l'augmentation de la fréquence des épreuves de fonction hépatique doit être envisagée.

Les patients qui présentent une élévation des taux de transaminases ou de bilirubine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Le traitement doit être interrompu chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST se situe à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Le traitement doit aussi être interrompu chez les patients dont les élévations du taux d'ALT ou d'AST sont plus de 3 fois la LSN, lorsque le taux de bilirubine se situe à plus de 2 fois la LSN. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement par ORKAMBI.

On doit conseiller aux patients de communiquer immédiatement avec leur médecin s'ils présentent des symptômes évocateurs d'une élévation des transaminases (p. ex. douleur abdominale, anorexie, ictère, urines foncées, selles pâles et prurit).

Les patients atteints d'une maladie du foie à un stade avancé doivent être surveillés de près pendant le traitement par ORKAMBI.

Surveillance de la tension artérielle
ORKAMBI est associé à une élévation de la tension artérielle (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Électrophysiologie cardiaque et paramètres hémodynamiques**). La tension artérielle doit être surveillée périodiquement pendant le traitement.

Respiratoire
L'expérience clinique chez les patients ayant un VEMS prédit < 40 est limitée, et il est recommandé de surveiller ces patients de plus près lors de l'instauration du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament
Le profil d'innocuité d'ORKAMBI est fondé sur les données regroupées de 1 108 patients de 12 ans et plus atteints de FK et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* qui ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude dans le cadre de 2 essais cliniques de phase 3 à double insu et contrôlés par placebo, comprenant chacun 24 semaines de traitement (essais 1 et 2). Au total, 738 patients ont reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (369 patients ont reçu ORKAMBI [lumacaftor à 400 mg q12h en concomitance avec l'ivacaftor à 250 mg q12h] et 369 patients ont reçu le lumacaftor à 600 mg q.d. en concomitance avec l'ivacaftor à 250 mg q12h), et 370 patients ont reçu le placebo. Des 1 108 patients, 49 % étaient des femmes, et 99 % étaient de race blanche.

La proportion de patients qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'événements indésirables était de 5 % pour les patients traités par ORKAMBI et de 2 % pour les patients du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients qui ont reçu ORKAMBI selon les

données regroupées d'essais de phase 3 contrôlés par placebo étaient la dyspnée (13 %), la nasopharyngite (13 %), les nausées (13 %), la diarrhée (12 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (10 %).

Les effets indésirables graves, jugés comme étant liés ou non au médicament par les chercheurs, qui sont survenus chez des patients traités par ORKAMBI comprenaient la pneumonie, l'hémoptysie, la toux, une augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase et une élévation des taux de transaminases. Ces effets sont survenus chez 1 % ou moins des patients.

Le profil d'innocuité d'ORKAMBI observé lors d'une étude multicentrique ouverte de phase 3 menée sur une période de 24 semaines (essai 3) auprès de 58 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de FK et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* était comparable à celui qui avait été observé dans les essais 1 et 2.

Le profil d'innocuité d'ORKAMBI observé lors d'une étude multicentrique ouverte de phase 3 menée sur une période de 24 semaines (essai 4) auprès de 60 patients âgés de 2 à 5 ans, atteints de FK et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* correspondait généralement à celui qui avait été observé dans les études menées auprès de patients âgés de 6 à 11 ans.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés dans le cadre des essais cliniques sur un médicament ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques sur un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Patients atteints de FK et âgés de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation F508del *(essais 1 et 2)*
L'incidence des effets indésirables ci-dessous est fondée sur les données regroupées des essais 1 et 2.

Le **Error! Reference source not found.** montre les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients traités par ORKAMBI et à une fréquence plus élevée que celle du groupe placebo.

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables du médicament chez ≥ 5 % des patients traités par ORKAMBI qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, dans le cadre de 2 essais cliniques de phase 3 contrôlés par placebo de 24 semaines chez des patients de 12 ans et plus.

Effet indésirable (terme recommandé)	**ORKAMBI n = 369 (%)**	**Placebo n = 370 (%)**
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		

Dyspnée	48 (13)	29 (8)
Respiration anormale	32 (9)	22 (6)
Rhinorrhée	21 (6)	15 (4)
Infections et infestations		
Nasopharyngite	48 (13)	40 (11)
Infection des voies respiratoires supérieures	37 (10)	20 (5)
Grippe	19 (5)	8 (2)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	46 (13)	28 (8)
Diarrhée	45 (12)	31 (8)
Flatulences	24 (7)	11 (3)
Troubles généraux et au point d'administration		
Fatigue	34 (9)	29 (8)
Épreuves		
Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	27 (7)	20 (5)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Éruptions cutanées	25 (7)	7 (2)

Description de quelques effets indésirables particuliers

Effets indésirables liés au foie

Dans le cadre des essais 1 et 2, menés auprès de patients de 12 ans et plus, l'incidence des élévations des taux maximaux de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 ou > 3 fois la LSN était, respectivement, de 0,8 %, 1,4 % et 4,3 % chez les patients ayant reçu ORKAMBI, et de 0,5 %, 1,9 % et 5,1 % chez les patients du groupe placebo. Trois patients ayant reçu ORKAMBI ont présenté des effets indésirables graves liés au foie, y compris 2 cas signalés d'élévation du taux de transaminase et 1 cas signalé d'encéphalopathie hépatique, comparativement à aucun dans le groupe placebo. De ces trois patients, un présentait une élévation du taux de transaminases (> 3 fois la LSN) associée à une élévation du taux de bilirubine > 2 fois la LSN. Après l'abandon ou l'interruption du traitement par ORKAMBI, le taux de transaminases a diminué pour atteindre < 3 fois la LSN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des 6 patients déjà atteints de cirrhose et(ou) présentant une hypertension portale qui ont reçu ORKAMBI, une aggravation de la fonction hépatique accompagnée d'une hausse des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, ainsi que d'une encéphalopathie hépatique, a été observée chez un patient. Ces événements sont survenus dans les 5 jours qui ont suivi le début de l'administration d'ORKAMBI et sont disparus après l'arrêt du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans le cadre de l'essai 3, mené auprès de 58 patients âgés de 6 à 11 ans, l'incidence des taux maximaux de transaminases (ALT ou AST) supérieurs à 8, 5 ou 3 fois la LSN était, respectivement, de 5,3 %, de 8,8 % et de 19,3 %. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale supérieur à 2 fois la LSN. Le traitement par ORKAMBI a été maintenu ou repris avec succès après interruption chez tous les patients qui avaient présenté une élévation des taux de transaminases, à l'exception d'un patient chez qui le traitement a été interrompu définitivement.

Dans le cadre de l'essai 4, mené auprès de 60 patients âgés de 2 à 5 ans, l'incidence des taux maximaux de transaminases (ALT ou AST) supérieurs à 8, 5 ou 3 fois la LSN était, respectivement, de 8,3 %, de 11,7 % et de 15,0 %. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale supérieur à 2 fois la LSN. Trois patients ont interrompu définitivement le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor en raison d'une élévation des taux de transaminases.

Effets indésirables liés aux voies respiratoires

Au cours des essais 1 et 2, l'incidence des effets indésirables liés à des symptômes respiratoires (p. ex. sensation de malaise dans la poitrine, dyspnée et respiration anormale) était plus importante chez les patients traités par ORKAMBI (22 %) que chez les patients du groupe placebo (14 %). L'incidence de ces effets indésirables était plus importante chez les patients traités par ORKAMBI dont le VEMS avant le traitement était plus faible. Chez les patients traités par ORKAMBI, environ les trois quarts des effets ont commencé pendant la première semaine de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Au cours de l'essai 3, mené auprès de 58 patients âgés de 6 à 11 ans (moyenne du VEMS prédit de 91,4 % au départ de l'étude), l'incidence des effets indésirables liés à des symptômes respiratoires était de 3 % (2 sur 58).

Au cours de l'essai 4, mené auprès de 60 patients âgés de 2 à 5 ans, l'incidence des effets indésirables liés à des symptômes respiratoires était de 5 % (3 sujets sur 60).

Anomalies du cycle menstruel
Dans le cadre des essais 1 et 2, l'incidence des événements combinés constituant des anomalies du cycle menstruel (aménorrhée, dysménorrhée, ménorragies, irrégularité des menstruations, métrorragies, oligoménorrhée et polyménorrhée) était plus fréquente chez les patientes traitées par ORKAMBI (10,4 %), comparativement aux patientes du groupe placebo (1,7 %). Ces événements sont survenus plus souvent dans le sous-groupe de patientes qui prenaient un contraceptif hormonal (26,8 %) que chez celles qui n'en prenaient pas (3,2 %) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Augmentation de la tension artérielle
Dans le cadre des essais 1 et 2 de phase 3 contrôlés par placebo et d'une durée de 24 semaines, des effets indésirables liés à une augmentation de la tension artérielle (p. ex., hypertension et tension artérielle accrue) ont été signalés chez 1,1 % (4/369) des patients traités par ORKAMBI et chez aucun patient ayant reçu le placebo (0/370).

Une augmentation moyenne ajustée en fonction du placebo, depuis le départ, du creux de la tension artérielle systolique de 3,1 mm Hg a été observée à la semaine 24 chez les patients ayant reçu ORKAMBI. Le pourcentage de sujets présentant au moins une valeur de tension artérielle systolique > 140 mm Hg en cours de traitement était plus élevé chez les patients ayant reçu ORKAMBI (10,9 %) que dans le groupe placebo (5,4 %).

Une augmentation moyenne ajustée en fonction du placebo, depuis le départ, du creux de la tension artérielle diastolique de 1,7 mm Hg a été observée à la semaine 24 chez les patients ayant reçu ORKAMBI. Le pourcentage de sujets présentant au moins une valeur de tension artérielle diastolique > 90 mm Hg en cours de traitement était plus élevé chez les patients ayant reçu ORKAMBI (4,9 %) que dans le groupe placebo (1,9 %).

Baisse de la fréquence cardiaque
Dans le cadre des essais 1 et 2, des enregistrements électrocardiographiques en série ont été effectués aux jours 1 et 15. Chez les patients traités par ORKAMBI, des baisses maximales ajustées en fonction du placebo de la fréquence cardiaque moyenne de 6 et 5 battements par minute (bpm), depuis le départ, ont été observées les jours 1 et 15, respectivement. Le pourcentage de patients présentant une valeur de fréquence cardiaque < 50 bpm en cours de traitement était de 10,0 % chez les patients ayant reçu ORKAMBI, comparativement à 4,9 % chez les patients ayant reçu le placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Cardiovasculaire** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Électrophysiologie cardiaque et paramètres hémodynamiques**).

Effets indésirables survenus après la mise en marché
Les autres effets indésirables suivants ont été observés dans un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de patients âgés de 6 à 11 ans recevant ORKAMBI : exacerbations pulmonaires, toux productive, congestion nasale, douleur oropharyngée, douleurs abdominales supérieures, céphalées, augmentation des expectorations et rhinite. Une diminution transitoire du VEMS prédit a été observée après l'administration de la dose. Une incidence accrue de l'élévation des taux de transaminases a aussi été observée comparativement à ce que l'on a trouvé dans des essais cliniques antérieurs chez des patients âgés de 12 ans et plus.

Des cas de décompensation de la fonction hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par ORKAMBI qui avaient déjà une cirrhose et qui présentaient une hypertension portale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu
Le lumacaftor est un puissant inducteur du CYP3A. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A lorsqu'il est administré en monothérapie. L'effet final du traitement à l'association lumacaftor/ivacaftor devrait se caractériser par une forte induction du CYP3A. L'administration concomitante de lumacaftor et d'ivacaftor, un substrat sensible au CYP3A, réduit l'exposition à l'ivacaftor d'environ 80 %.

Le lumacaftor n'est pas largement métabolisé chez l'humain, étant en majeure partie excrété sous forme inchangée dans les fèces. Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le lumacaftor est principalement métabolisé par oxydation et glucuronidation. Chez l'humain, l'ivacaftor est largement métabolisé. Les résultats d'essais *in vitro* et *in vivo* montrent que l'ivacaftor est principalement métabolisé par le CYP3A.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été faites chez des adultes recevant l'association lumacaftor/ivacaftor et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance ou des médicaments couramment utilisés comme médicaments-tests dans le cadre d'études de pharmacocinétique sur les interactions médicamenteuses.

Interactions médicament-médicament
D'après l'exposition aux médicaments et les doses indiquées, le profil d'interactions médicamenteuses est considéré comme étant le même pour toutes les concentrations et les formes posologiques.

Les médicaments figurent dans le **Error! Reference source not found.** en raison soit d'interactions survenues durant un traitement clinique ou des études, soit d'interactions possibles compte tenu de leur ampleur et de leur gravité (dans le cas des médicaments contre-indiqués en concomitance).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses établies et potentiellement importantes – recommandations posologiques relatives à l'utilisation de l'association lumacaftor/ivacaftor avec d'autres produits médicinaux			
Classe du médicament administré en concomitance : **Nom du médicament**	**Réf**	**Effet**	**Commentaire clinique**
Produits médicinaux administrés en concomitance les plus pertinents sur le plan clinique			
Antiallergiques : montélukast	T	↓ montélukast En raison de l'induction du CYP3A/2C8/2C9 par le LUM	Aucune modification posologique du montélukast n'est recommandée. Une surveillance clinique appropriée doit être faite, dans des mesures raisonnables, lors de la coadministration avec l'association lumacaftor/ivacaftor. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition au montélukast, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Antibiotiques : clarithromycine	T	↑ IVA En raison de l'inhibition du CYP3A par la clarithromycine ↓ clarithromycine En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	Aucune modification posologique de l'association lumacaftor/ivacaftor n'est recommandée lorsque l'administration de clarithromycine est instaurée chez des patients qui prennent déjà l'association lumacaftor/ivacaftor. La dose de l'association lumacaftor/ivacaftor doit être réduite de manière à administrer un comprimé par jour pendant la première semaine de traitement, lorsqu'un traitement à l'association lumacaftor/ivacaftor est instauré chez des patients qui prennent déjà de la clarithromycine. Une option de rechange à ces antibiotiques, telle que l'azithromycine, devrait être envisagée. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à la clarithromycine, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
érythromycine	T	↓ érythromycine En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	Une option de rechange à l'érythromycine, telle que l'azithromycine, devrait être envisagée. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à l'érythromycine, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	T	↓ carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	L'utilisation concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec ces anticonvulsivants n'est pas recommandée. L'exposition à l'ivacaftor et aux anticonvulsivants peut être réduite significativement, ce qui pourrait réduire l'efficacité de ces deux substances actives.

Antifongiques :			
itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	EC (itraconazole), T	↑ IVA En raison de l'inhibition du CYP3A par ces antifongiques ↓ itraconazole, kétoconazole, voriconazole En raison de l'induction du CYP3A par le LUM ↓ posaconazole En raison de l'induction de l'UGT par le LUM	Aucune modification posologique de l'association lumacaftor/ivacaftor n'est recommandée lorsque l'administration de ces antifongiques est instaurée chez des patients qui prennent déjà l'association lumacaftor/ivacaftor. La dose de l'association lumacaftor/ivacaftor devrait être réduite de manière à administrer un comprimé par jour pendant la première semaine de traitement, lorsqu'un traitement à l'association lumacaftor/ivacaftor est instauré chez des patients qui prennent déjà ces antifongiques. L'utilisation concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec ces antifongiques n'est pas recommandée. Si ces médicaments sont absolument nécessaires, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pour déceler toute manifestation d'une infection fongique. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à ces antifongiques, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
fluconazole	T	↓ fluconazole En raison de l'induction par le LUM	Une dose plus élevée de fluconazole pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition au fluconazole, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Anti-inflammatoires :			
ibuprofène	T	↓ ibuprofène En raison de l'induction du CYP3A/2C8/2C9 par le LUM	Une dose plus élevée d'ibuprofène pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à l'ibuprofène, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses établies et potentiellement importantes – recommandations posologiques relatives à l'utilisation de l'association lumacaftor/ivacaftor avec d'autres produits médicinaux

Anti-mycobactériens :			
rifabutine, rifampicine	EC (rifampicine) T	↓ IVA En raison de l'induction du CYP3A par les anti-mycobactériens ↓ rifabutine En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	L'utilisation concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec ces anti-mycobactériens n'est pas recommandée. L'exposition à l'ivacaftor sera réduite, ce qui pourrait réduire l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor. Une dose plus élevée de rifabutine pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à la rifabutine, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.

Benzodiazépines : midazolam, triazolam	T	↓ midazolam, triazolam En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	L'utilisation concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec ces benzodiazépines n'est pas recommandée. L'association lumacaftor/ivacaftor réduira l'exposition au midazolam ou au triazolam, ce qui en réduira l'efficacité.
Contraceptifs hormonaux : éthinylestradiol, noréthindrone et autres progestatifs	T	↓ éthinylestradiol, noréthindrone et autres progestatifs En raison de l'induction du CYP3A/UGT par le LUM	Les contraceptifs hormonaux, y compris les contraceptifs oraux, injectables, transdermiques et implantables, ne constituent pas une méthode de contraception efficace lorsqu'ils sont coadministrés avec l'association lumacaftor/ivacaftor. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition aux contraceptifs hormonaux, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Immunodépresseurs : cyclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus (utilisés après une greffe d'organe)	T	↓ cyclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	L'utilisation concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec ces immunodépresseurs n'est pas recommandée. L'association lumacaftor/ivacaftor réduira l'exposition à ces immunodépresseurs, ce qui pourrait réduire l'efficacité de ces immunodépresseurs. L'utilisation de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients ayant subi une greffe d'organe n'a pas été étudiée.
Inhibiteurs de la pompe à protons : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole	T	↓ ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole En raison de l'induction du CYP3A/2C19 par le LUM	Une dose plus élevée de ces inhibiteurs de la pompe à protons pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à ces inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Autres produits médicinaux administrés en concomitance pertinents sur le plan clinique			
Antiarythmiques : digoxine	T	↑ ou ↓ digoxine En raison de l'induction ou de l'inhibition potentielle de la gpP	La concentration sérique de digoxine doit être surveillée, et la dose doit être ajustée pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor pourrait altérer l'exposition à la digoxine.
Anticoagulants : warfarine	T	↑ ou ↓ warfarine En raison de l'induction ou de l'inhibition potentielle du CYP2C9 par le LUM	Le rapport international normalisé (RIN) doit être surveillé lorsque la warfarine doit être coadministrée avec l'association lumacaftor/ivacaftor. L'association lumacaftor/ivacaftor pourrait altérer l'exposition à la warfarine.

Antidépresseurs : citalopram, escitalopram, sertraline	T	↓ citalopram, escitalopram, sertraline En raison de l'induction du CYP3A/2C19 par le LUM	Une dose plus élevée de ces antidépresseurs pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à ces antidépresseurs, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Corticostéroïdes à action générale : méthylprednisolone, prednisone	T	↓ méthylprednisolone, prednisone En raison de l'induction du CYP3A par le LUM	Une dose plus élevée de ces corticostéroïdes à action générale pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor peut réduire l'exposition à la méthylprednisolone et à la prednisone, ce qui pourrait en réduire l'efficacité.
Antagonistes des récepteurs H2 : ranitidine	T	↑ ou ↓ ranitidine En raison de l'induction ou de l'inhibition potentielle de la gpP	Une modification posologique de la ranitidine pourrait être nécessaire pour obtenir l'effet clinique désiré. L'association lumacaftor/ivacaftor pourrait altérer l'exposition à la ranitidine.
Remarque : ↑ = augmentation; ↓ = diminution; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. Légende : EC = essai clinique; T = Théorique			

Substrats du CYP2B6 et du CYP2C

Des études *in vitro* semblent indiquer que le lumacaftor pourrait induire le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19; une inhibition du CYP2C8 et du CYP2C9 a aussi été observée *in vitro*. Par ailleurs, les résultats d'études *in vitro* suggèrent que l'ivacaftor pourrait inhiber le CYP2C9. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'ORKAMBI et des substrats du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19 pourrait altérer l'exposition à ces substrats.

Interactions médicament-aliment

Une plus grande exposition au lumacaftor et à l'ivacaftor a été observée suivant l'administration avec des aliments, comparativement à une administration à jeun. ORKAMBI doit être pris avec des aliments contenant des matières grasses (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**).

Interactions médicament-herbe médicinale

La coadministration d'ORKAMBI et de produits à base d'herbes médicinales qui sont de puissantes inductrices du CYP3A (p. ex. le millepertuis) peut réduire l'efficacité du médicament et n'est pas recommandée.

Effets du médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines

ORKAMBI ne devrait pas avoir d'incidence sur la capacité à conduire et à faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques
ORKAMBI ne doit être administré qu'aux patients qui présentent une mutation du gène *CFTR* précisée dans la section **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**.

ORKAMBI ne doit être prescrit que par des médecins expérimentés dans le traitement de la fibrose kystique. Si le génotype du patient est inconnu, une méthode de génotypage précise et validée doit être utilisée pour confirmer la présence de la mutation *F508del* sur les deux allèles du gène *CFTR*.

Posologie recommandée et modification posologique

Tableau 3 : Posologie d'ORKAMBI chez les patients de 2 ans et plus		
Âge	**Dose recommandée d'ORKAMBI**	**Dose quotidienne totale**
2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg	Un sachet de granulés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg par voie orale toutes les 12 heures	200 mg de lumacaftor + 250 mg d'ivacaftor
2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus	Un sachet de granulés de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg par voie orale toutes les 12 heures	300 mg de lumacaftor + 376 mg d'ivacaftor
6 à 11 ans	Deux comprimés de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg par voie orale toutes les 12 heures	400 mg de lumacaftor + 500 mg d'ivacaftor
12 ans et plus	Deux comprimés de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg par voie orale toutes les 12 heures	800 mg de lumacaftor + 500 mg d'ivacaftor

Les granulés ou comprimés ORKAMBI doivent être pris avec des aliments contenant des matières grasses. Un repas ou une collation contenant des matières grasses doit être pris juste avant ou juste après la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mode d'administration)**.

Modification posologique chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique
Pour connaître les modifications de la dose chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, reportez-vous au Tableau 4.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh), mais on peut préjuger que l'exposition au médicament serait plus élevée que chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Il faut donc faire preuve de prudence après avoir soupesé les risques et les bienfaits du traitement et réduire la dose de manière à administrer une dose maximale de 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir, ou moins souvent, ou de 1 sachet de granulés par jour ou moins souvent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de**

laboratoire, **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Tableau 4 : Modification posologique chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique	Modification posologique	Posologie quotidienne totale
Insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh)	Aucune modification posologique 1 sachet de granulés le matin + 1 sachet de granulés le soir (dose standard)	*Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg* 200 mg de lumacaftor + 250 mg d'ivacaftor *Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus* 300 mg de lumacaftor + 376 mg d'ivacaftor
	Aucune modification posologique 2 comprimés le matin + 2 comprimés le soir (dose standard)	*Pour les patients âgés de 6 à 11 ans* 400 mg de lumacaftor + 500 mg d'ivacaftor *Pour les patients âgés de 12 ans et plus* 800 mg de lumacaftor + 500 mg d'ivacaftor
Insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh)	1 sachet de granulés le matin + 1 sachet de granulés le soir	*Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg* Jour 1 : 200 mg de lumacaftor + 250 mg d'ivacaftor Jour 2 : 100 mg de lumacaftor + 125 mg d'ivacaftor *Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus* Jour 1 : 300 mg de lumacaftor + 376 mg d'ivacaftor Jour 2 : 150 mg de lumacaftor + 188 mg d'ivacaftor
	2 comprimés le matin + 1 comprimé le soir	*Pour les patients âgés de 6 à 11 ans* 300 mg de lumacaftor + 375 mg d'ivacaftor *Pour les patients âgés de 12 ans et plus* 600 mg de lumacaftor + 375 mg d'ivacaftor

Insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh)	1 sachet de granulés par jour ou moins souvent	*Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg* 100 mg de lumacaftor + 125 mg d'ivacaftor ou une dose quotidienne réduite *Pour les patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus* 150 mg de lumacaftor + 188 mg d'ivacaftor ou une dose quotidienne réduite
	1 comprimé le matin + 1 comprimé le soir ou moins souvent	*Pour les patients âgés de 6 à 11 ans* 200 mg de lumacaftor + 250 mg d'ivacaftor ou une dose quotidienne réduite *Pour les patients âgés de 12 ans et plus* 400 mg de lumacaftor + 250 mg d'ivacaftor ou une dose quotidienne réduite

Patients présentant des résultats élevés aux épreuves de la fonction hépatique

Le traitement doit être interrompu et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST se situe à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), en l'absence d'un taux élevé de bilirubine. Le traitement doit aussi être interrompu et les résultats des épreuves de laboratoire doivent aussi faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients dont les élévations du taux d'ALT ou d'AST sont plus de 3 fois la LSN, lorsque le taux de bilirubine se situe à plus de 2 fois la LSN.

Modification posologique chez les patients qui présentent une insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée lorsqu'ORKAMBI est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale au stade ultime (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Modification posologique chez les patients prenant des inhibiteurs du CYP3A
Aucune modification posologique n'est nécessaire lorsqu'un traitement par un inhibiteur du CYP3A est instauré chez des patients qui prennent déjà ORKAMBI. Par contre, lors de l'instauration du traitement par ORKAMBI chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur puissant du CYP3A (p. ex. l'itraconazole), il faut réduire la dose d'ORKAMBI de sorte que le patient prenne 1 comprimé par jour ou 1 sachet de granulés tous les 2 jours, selon le cas, pendant la première semaine de traitement. Après cette période, il faut poursuivre le traitement à la dose quotidienne recommandée.

Si le traitement par ORKAMBI est interrompu pendant plus d'une semaine, puis réinstauré en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, il faut réduire la dose d'ORKAMBI pour n'administrer qu'un comprimé par jour ou un sachet de granulés tous les deux jours pendant la première semaine suivant la reprise du traitement (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Après cette période, il faut poursuivre le traitement à la dose quotidienne recommandée.

Mode d'administration
Pour utilisation orale.

Un repas ou une collation contenant des matières grasses doit être pris juste avant ou juste après la dose.

Les repas et les collations des recommandations sur la fibrose kystique et les repas desrecommandations nutritionnelles standard ont un contenu en matieres grasses adéquat. Il faut prendre une portion d'aliments appropriée à l'âge et au régime alimentaire normal des patients atteints de fibrose kystique. Exemples de repas contenant des matières grasses : repas qui ont été préparés avec du beurre ou de l'huile,, repas qui contiennent des œufs, du fromage, des noix, des produits faits de lait entier entier (comme le lait entier, le fromage et le yogourt) ou de la viande.

Comprimés enrobés par film
Il faut indiquer au patient d'avaler le comprimé en entier (le patient ne doit pas le croquer, le briser ni le dissoudre).

Granulés
Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé en entier avec 5 mL (une cuillerée à thé) d'aliments mous ou de liquide appropriés selon l'âge du patient et consommé en entier. Quelques exemples d'aliments mous comprennent les fruits ou les légumes en purée, le yogourt aromatisé ou le pouding, la compote de pommes, le lait ou le jus (sauf de pamplemousse). Les aliments doivent être à une température de 5 à 25 ºC. Chaque sachet est destiné à un usage unique. Une fois mélangé, le produit s'est révélé stable durant une heure. Il doit donc être ingéré au cours de cette période et ne doit pas être conservé pour être utilisé plus tard.

Dose oubliée
Si moins de 6 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée, la dose prévue d'ORKAMBI doit être prise avec des aliments contenant des matières grasses. Si plus de 6 heures se sont écoulées, il faut indiquer au patient d'attendre l'heure de la prochaine dose prévue. Les patients doivent

être avisés de ne pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

La dose répétée la plus élevée utilisée dans le cadre d'un essai clinique visant à évaluer l'effet d'ORKAMBI sur les électrocardiogrammes (ÉCG) pendant 7 jours chez 49 sujets en bonne santé était de 1 000 mg de lumacaftor une fois par jour et de 450 mg d'ivacaftor q12h. Les événements indésirables signalés à une incidence accrue de ≥ 5 %, comparativement à la période d'administration de l'association lumacaftor à 600 mg/ivacaftor à 250 mg et au placebo, comprenaient les suivants : céphalées (29 %), élévation des taux de transaminases (18 %) et éruptions cutanées généralisées (10 %).

Il n'existe aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets d'un surdosage d'ORKAMBI. Le traitement d'un surdosage consiste à mettre en œuvre des mesures de soutien général, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La protéine CFTR forme un canal chlorure présent à la surface des cellules épithéliales de nombreux organes. La mutation *F508del* entraîne la formation de protéines mal repliées en causant un dysfonctionnement de la maturation et des déplacements dans les cellules qui réduit la quantité de protéines CFTR à la surface de la cellule. La petite quantité de la protéine CFTR mutée F508del qui atteint la surface de la cellule est moins stable et présente une faible probabilité d'ouverture du canal (dysfonctionnement de l'activation du canal) comparativement à la protéine CFTR de type sauvage.

Le lumacaftor est un correcteur du CFTR qui améliorerait la stabilité conformationnelle des protéines CFTR mutées F508del, entraînant une augmentation de la maturation et des déplacements dans les cellules de la protéine CFTR mutée F508del mature vers la surface de la cellule. L'ivacaftor est un potentialisateur du CFTR qui facilite l'augmentation du transport de chlorure en potentialisant la probabilité d'ouverture (ou d'activation) du canal lié à la protéine CFTR à la surface des cellules. Des études *in vitro* ont démontré que le lumacaftor et l'ivacaftor agissent directement sur la protéine CFTR dans des cultures primaires de cellules de l'épithélium bronchique humain et d'autres lignées cellulaires présentant la mutation *F508del* du gène *CFTR* pour augmenter la quantité, la stabilité et la fonction de la protéine CFTR mutée F508del à la surface de la cellule, ce qui augmente le transport des ions chlorure. Les réponses *in vitro* ne correspondent pas nécessairement à la réponse pharmacodynamique *in vivo* ni aux bienfaits cliniques.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque et paramètres hémodynamiques

L'effet de doses multiples de lumacaftor à 600 mg une fois par jour et d'ivacaftor à 250 mg q12h

pendant 7 jours, suivies de doses de lumacaftor à 1 000 mg une fois par jour et d'ivacaftor à 450 mg q12h pendant 7 autres jours a été évalué dans le cadre d'un essai approfondi sur l'ÉCG mené à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et par agent de comparaison actif, en groupes parallèles et avec doses croissantes chez 168 sujets en bonne santé. Aucune variation importante de l'intervalle QTc, de la durée du complexe QRS ou de l'intervalle PR n'a été observée, ni pour l'association lumacaftor à 600 mg 1 fois par jour/ivacaftor à 250 mg q12h, ni pour l'association lumacaftor à 1 000 mg 1 fois par jour/ivacaftor à 450 mg q12h.

Une baisse de la fréquence cardiaque a été observée chez les sujets ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor. Au jour 7, pendant le traitement à l'association lumacaftor à 600 mg une fois par jour/ivacaftor à 250 mg q12h, des différences moyennes négatives statistiquement significatives, comparativement au placebo, ont été observées à 9 des 10 moments d'évaluation, la différence maximale moyenne, comparativement au placebo, étant de -7,86 bpm (IC à 90 %; -10,23, -5,49) 3 heures après l'administration de la dose. Au jour 14, pendant le traitement à l'association lumacaftor à 1 000 mg une fois par jour/ivacaftor à 450 mg q12h, des différences moyennes négatives statistiquement significatives, comparativement au placebo, ont été observées à 4 des 10 moments d'évaluation, la différence maximale moyenne, comparativement au placebo, étant de -4,09 bpm (IC à 90 %; -6,87, -1,31) à 6 heures.

Des mesures de la tension artérielle ont été faites avant l'administration de la dose, chaque jour du traitement. Des augmentations moyennes ajustées en fonction du placebo, depuis le départ, du creux de la tension artérielle systolique de 2 à 4 mm Hg du jour 2 au jour 15 ont été observées chez les sujets ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor.

Des augmentations moyennes ajustées en fonction du placebo, depuis le départ, du creux de la tension artérielle diastolique de 2 à 6 mm Hg du jour 2 au jour 15 ont été observées chez les sujets ayant reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Cardiovasculaire** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**; **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Tension artérielle**).

Évaluation des concentrations de chlorure dans la sueur

La variation des concentrations de chlorure dans la sueur en réponse à l'administration de doses pertinentes de lumacaftor (seul ou en association avec l'ivacaftor) a été étudiée dans le cadre d'un essai clinique de phase 2 à double insu et contrôlé par placebo mené chez des patients âgés de 18 ans et plus atteints de FK et homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Dans cetessai, 10 patients (homozygotes pour la mutation *F508del*) ont pris toutes les doses de lumacaftor en monothérapie à raison de 400 mg q12h pendant 28 jours avant de poursuivre le traitement avec l'ajout d'ivacaftor à raison de 250 mg q12h pendant 28 jours supplémentaires; 25 patients (homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del*) ont pris toutes les doses de placebo. La différence entre le lumacaftor en monothérapie (à raison de 400 mg q12h) et le placebo sur le plan de la variation des concentrations de chlorure dans la sueur entre le début du traitement et le jour 28 était de -8,2 mmol/L (IC à 95 % : -14; -2). La différence entre l'association lumacaftor/ivacaftor (à raison de 400 mg/250 mg q12h) et le placebo sur le plan de la variation des concentrations de chlorure dans la sueur entre le début du traitement et le jour 56 était de -11 mmol/L (IC à 95 % : -18; -4).

La variation des concentrations de chlorure dans la sueur en réponse à l'association lumacaftor/ivacaftor a été évaluée au cours d'un essai clinique ouvert de phase 3 (essai 3) mené auprès de 58 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de FK (homozygotes pour la mutation *F508del*) qui ont reçu l'association lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg q12h pendant 24 semaines. Les patients qui avaient reçu l'association lumacaftor/ivacaftor ont présenté une réduction de la concentration de chlorure dans la sueur au jour 15, réduction qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 24. La variation absolue moyenne intragroupe de la concentration de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs de départ, calculée selon la méthode des moindres carrés, était de -20,4 mmol/L au jour 15 et de -24,8 mmol/L à la semaine 24. Les concentrations de chlorure dans la sueur ont aussi été mesurées après une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines afin d'évaluer la réponse sans médicament. La variation absolue moyenne intragroupe de la concentration de chlorure dans la sueur de la semaine 24 à la semaine 26 (après la période de sevrage thérapeutique de 2 semaines), calculée selon la méthode des moindres carrés, était de 21,3 mmol/L.

La variation des concentrations de chlorure dans la sueur en réponse au traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a été évaluée au cours d'une étude clinique ouverte de phase 3 durant 24 semaines (essai 4) menée auprès de 60 patients atteints de FK âgés de 2 à 5 ans (homozygotes pour la mutation *F508del*) qui ont reçu l'association lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures (sujets pesant < 14 kg) ou l'association lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures (sujets pesant ≥ 14 kg) pendant 24 semaines. Le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a montré une réduction de la concentration de chlorure dans la sueur à la semaine 4, jusqu'à la semaine 24. La variation absolue moyenne de la concentration de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs de départ était de –31,7 mmol/L (IC à 95 % : –35,7, –27,6) à la semaine 24. Les concentrations de chlorure dans la sueur ont aussi été mesurées après une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines afin d'évaluer la réponse sans médicament. La variation absolue moyenne de la concentration de chlorure dans la sueur de la semaine 24 à la semaine 26, après la période de sevrage thérapeutique de 2 semaines, était une augmentation de 33,0 mmol/L (IC à 95 % : 28,9, 37,1). Cette variation représente un retour aux valeurs de départ après le sevrage thérapeutique.

Il n'y avait aucune corrélation directe entre la réduction des concentrations de chlorure dans la sueur et l'amélioration de la fonction pulmonaire (VEMS prédit).

Pharmacocinétique

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.)* du lumacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez des sujets atteints de FK âgés de 18 ans et plus

	Médicament	**C_{max} (mcg/mL)**	**$t_{½}$† (h)**	**$ASC_{0\text{-}12\ h}$ (mcg·h/mL)**
Lumacaftor à 400 mg q12h / Ivacaftor à 250 mg q12h	Lumacaftor	25,0 (7,96)	25,2 (9,94)	198 (64,8)
	Ivacaftor	0,602 (0,304)	9,34 (3,81)	3,66 (2,25)

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.)* du lumacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez des sujets atteints de FK âgés de 18 ans et plus				
	Médicament	**C_{max} (mcg/mL)**	**$t_{½}$† (h)**	**$ASC_{0\text{-}12\ h}$ (mcg·h/mL)**
* D'après la préparation sous forme de comprimés.				
† D'après l'association lumacaftor à 200 mg q12h/ivacaftor à 250 mg q12h étudiée chez des sujets en bonne santé.				

L'exposition (ASC) au lumacaftor est environ 2 fois plus grande chez les volontaires adultes en bonne santé que chez les patients atteints de FK. L'exposition à l'ivacaftor est similaire chez les volontaires adultes en bonne santé et les patients atteints de FK. Suivant une administration biquotidienne, les concentrations plasmatiques de lumacaftor et d'ivacaftor à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé étaient généralement atteintes après environ 7 jours de traitement, avec un coefficient d'accumulation d'environ 1,9 pour le lumacaftor. L'exposition à l'ivacaftor à l'état d'équilibre est plus faible que celle au Jour 1 en raison de l'effet d'induction du CYP3A du lumacaftor. La demi-vie terminale apparente du lumacaftor est d'environ 26 heures. La clairance apparente, Cl/F (coefficient de variation, CV) typique du lumacaftor était estimée à 2,38 L/h (29,4 %) chez les patients atteints de FK. Chez les sujets en bonne santé, la demi-vie de l'ivacaftor lorsque le médicament est administré avec le lumacaftor est d'environ 9 heures. La Cl/F (CV) typique de l'ivacaftor lorsque ce médicament est administré en association avec le lumacaftor était estimée à 25,1 L/h (40,5 %) chez les patients atteints de FK.

Absorption

Préparation sous forme de comprimés

Suivant l'administration de doses orales multiples de lumacaftor, l'exposition au lumacaftor a généralement augmenté proportionnellement à la dose selon une plage de 50 à 1 000 mg toutes les 24 heures. Suivant l'administration d'une dose unique d'ORKAMBI à 400 mg/250 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses et en calories, l'ASC_T et la C_{max} du lumacaftor ont augmenté de 1,6 fois et de 2,2 fois, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. La valeur médiane (plage) du t_{max} du lumacaftor est d'environ 4,0 (plage de 2,0 à 9,0) heures chez les personnes non à jeun.

Suivant l'administration de doses orales multiples d'ivacaftor en association avec du lumacaftor, l'exposition à l'ivacaftor a généralement augmenté, les doses passant de 150 mg toutes les 12 heures à des doses de 250 mg toutes les 12 heures. Suivant l'administration d'une dose unique d'ORKAMBI à 400 mg/250 mg avec un repas à teneur élevée en matières grasses et en calories, l'ASC_T et la C_{max} de l'ivacaftor ont augmenté de 2,6 fois et de 3,7 fois, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. La valeur médiane (plage) du t_{max} de l'ivacaftor est d'environ 4,0 (plage de 2,0 à 6,0) heures chez les personnes non à jeun.

Préparation sous forme de granulés

Suivant l'administration d'une dose unique de 100 mg/125 mg d'ORKAMBI avec un repas à teneur élevée en matières grasses et en calories à des volontaires adultes en bonne santé, l'ASC_T et la C_{max} du lumacaftor ont augmenté de 1,2 fois et de 1,5 fois, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. La valeur médiane (plage) du t_{max} du lumacaftor est

d'environ 6,0 heures (plage de 2,0 à 12,0) chez les personnes non à jeun.

Suivant l'administration d'une dose unique de 100 mg/125 mg d'ORKAMBI avec un repas à teneur élevée en matières grasses et en calories à des volontaires adultes en bonne santé, l'ASC_T et la C_{max} de l'ivacaftor ont augmenté de 1,8 fois et de 1,9 fois, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. La valeur médiane (plage) du t_{max} de l'ivacaftor est d'environ 6,0 heures (plage de 3,0 à 12,0) chez les personnes non à jeun.

Distribution

Environ 99 % du lumacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Suivant l'administration orale de 400 mg toutes les 12 heures chez des patients atteints de FK non à jeun, les volumes apparents typiques de distribution pour les compartiments central et périphérique (CV) étaient estimés être de 23,5 L (48,7 %) et de 33,3 L (30,5 %), respectivement.

Environ 99 % de l'ivacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement la glycoprotéine alpha 1-acide et l'albumine. L'ivacaftor ne se lie pas aux globules rouges chez l'humain.

Suivant l'administration orale d'ivacaftor à 250 mg toutes les 12 heures en association avec le lumacaftor, les volumes apparents typiques de distribution pour les compartiments central et périphérique (CV) étaient estimés être de 95,0 L (53,9 %) et de 201 L (26,6 %), respectivement.

Métabolisme

Le lumacaftor n'est pas largement métabolisé chez l'humain, étant en majeure partie excrété sous forme inchangée dans les fèces. Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le lumacaftor est principalement métabolisé par oxydation et glucuronidation.

Chez l'humain, l'ivacaftor est largement métabolisé. Les résultats d'essais *in vitro* et *in vivo* montrent que l'ivacaftor est principalement métabolisé par le CYP3A. Ses deux principaux métabolites chez l'humain sont le M1 et le M6. Le M1 possède environ $1/6^e$ de la puissance de l'ivacaftor et est considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le M6 possède moins de $1/50^e$ de la puissance de l'ivacaftor et n'est pas considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Suivant l'administration orale de lumacaftor, la majorité du lumacaftor (51 %) est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique sur le lumacaftor seul administré chez l'humain, l'élimination urinaire du lumacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 8,6 % de la radioactivité totale était récupérée dans l'urine, dont 0,18 % sous forme inchangée).

Suivant l'administration orale d'ivacaftor seul, l'essentiel de l'ivacaftor (88 %) est éliminé dans les fèces après la conversion métabolique. Environ 65 % de la dose totale d'ivacaftor est excrétée sous la forme de ses principaux métabolites M1 et M6, dont 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6. Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique sur l'ivacaftor seul administré chez l'humain, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime

(seulement 6,6 % de la radioactivité totale a été récupérée dans l'urine). Une proportion négligeable d'ivacaftor inchangé est excrétée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques
Enfants
Selon les analyses pharmacocinétiques populationnelles présentées au **Error! Reference source not found.**, les expositions chez les adultes et les enfants sont comparables.

Tableau 6: Exposition moyenne (É.-T.) au lumacaftor et à l'ivacaftor, par groupe d'âge			
Groupe d'âge	**Dose**	**ASC_{ss} moyenne du lumacaftor (É.-T.) (mcg*h/mL)**	**ASC_{ss} moyenne de l'ivacaftor (É.-T.) AUC_{ss} (mcg*h/mL)**
Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg	Sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus	Sachet de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patients âgés de 6 à 11 ans	Lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patients âgés de 12 à moins de 18 ans	Lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Patients âgés de 18 ans et plus	Lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Sexe
Les différences entre les hommes et les femmes ont été évaluées par une analyse pharmacocinétique de population d'après des données d'essais cliniques sur le lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor. Les résultats n'indiquent aucune différence pertinente sur le plan clinique quant aux paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor et de l'ivacaftor entre les hommes et les femmes. Aucune modification de la dose d'ORKAMBI n'est nécessaire selon le sexe.

Insuffisance hépatique
L'effet d'une insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh, soit un score de 5 à 6) sur les paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor n'a fait l'objet d'aucune étude, mais on suppose que l'augmentation de l'exposition serait inférieure à 50 %. Ainsi, aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère.

Suivant l'administration de doses multiples de l'association lumacaftor/ivacaftor pendant 10 jours, les sujets présentant une fonction hépatique modérément altérée (stade B de la classification de Child-Pugh, soit un score de 7 à 9) étaient davantage exposés au médicament ($ASC_{0\text{-}12\ h}$ d'environ 50 % et C_{max} d'environ 30 %) que les sujets en bonne santé appariés quant aux paramètres démographiques. Par conséquent, une réduction de la dose est recommandée chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh, soit un score de 10 à 15), mais on peut préjuger que l'exposition au médicament serait plus élevée que chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Par conséquent, ORKAMBI doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave, après avoir soupesé les risques et les

bienfaits du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES)**. Une réduction de la dose est recommandée chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale
Aucune évaluation de la pharmacocinétique d'ORKAMBI chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'a été réalisée. Cependant, dans le cadre d'études de pharmacocinétique sur le lumacaftor ou l'ivacaftor seul administré chez l'humain, une proportion négligeable de lumacaftor ou d'ivacaftor inchangé était excrétée dans l'urine (voir Élimination). Par conséquent, aucune modification de la dose d'ORKAMBI n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Il est toutefois recommandé d'utiliser ORKAMBI avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine égale ou inférieure à 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale au stade ultime (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ
Conserver à une température égale ou inférieure à 30 °C.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION
Mise au rebut de médicaments inutilisés ou périmés
L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et l'élimination dans les ordures ménagères doit être évitée.

Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, si possible.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT
Formes posologiques
ORKAMBI (lumacaftor/ivacaftor) est présenté sous les formes posologiques suivantes :

- Comprimés
  - Comprimés à 100 mg/125 mg
  - Comprimés à 200 mg/125 mg
- Granulés
  - Granulés à 100 mg/125 mg
  - Granulés à 150 mg/188 mg

Comprimés
Comprimés à 100 mg/125 mg
Comprimés enrobés par film ovales roses pour administration orale, portant l'inscription « 1V125 » imprimée en noir d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre.

Comprimés à 200 mg/125 mg

Comprimés enrobés par film ovales roses pour administration orale, portant l'inscription « 2V125 » imprimée en noir d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre.
Granulés
Granulés à 100 mg/125 mg et à 150 mg/188 mg
Granulés blanc à blanc cassé pour administration orale dans un sachet unidose.

Composition
Comprimés à 200 mg/125 mg et à 100 mg/125 mg
Chaque comprimé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor ou 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, polyvidone, stéarate de magnésium et succinate d'acétate d'hypromellose. L'enrobage par film du comprimé contient de l'alcool polyvinylique, du carmin, du colorant bleu FD&C nº 1, du colorant bleu FD&C nº 2, du dioxyde de titane, du polyéthylèneglycol et du talc. L'encre d'imprimerie contient de l'hydroxyde d'ammonium, de la laque en écailles, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol.

Granulés à 100 mg/125 mg et à 150 mg/188 mg
Les granulés sont présentés en sachets unidoses. Chaque sachet de granulés contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor ou 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurylsulfate de sodium, polyvidone et succinate d'acétate d'hypromellose.

Conditionnement
Formats offerts :

Comprimés enrobés par film :
Comprimés à 100 mg/125 mg
112 comprimés (présentés dans une boîte contenant 4 cartons, chacun contenant 7 plaquettes alvéolées de 4 comprimés chacune).

Comprimés à 200 mg/125 mg
112 comprimés (présentés dans une boîte contenant 4 cartons, chacun contenant 7 plaquettes alvéolées de 4 comprimés chacune).

Granulés :
Granulés à 100 mg/125 mg
56 sachets (présentés dans une boîte contenant 4 étuis, chaque étui contenant 14 sachets de granulés à 100 mg/125 mg par sachet en aluminium laminé avec imprimé).

Granulés à 150 mg/188 mg
56 sachets (présentés dans une boîte contenant 4 étuis, chaque étui contenant 14 sachets de granulés à 150 mg/188 mg par sachet en aluminium laminé avec imprimé).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lumacaftor/ivacaftor (INN)

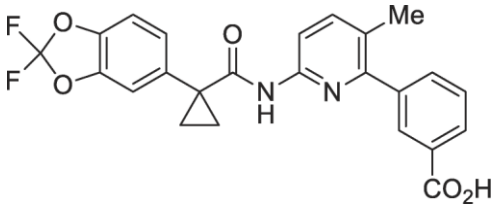
Nom chimique :

lumacaftor : 3-[6-({[1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl)cyclopropyl]carbonyl}amino)-3-méthylpyridine-2-yl]acide benzoïque
ivacaftor : N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphényl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide

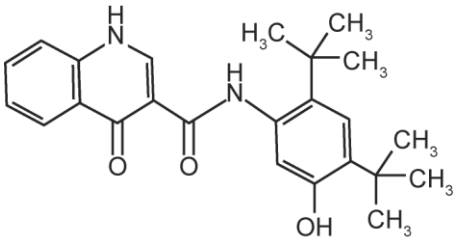
Formule moléculaire et masse moléculaire :

lumacaftor : $C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$; 452,41
ivacaftor : $C_{24}H_{28}N_2O_3$; 392,49

Formule développée :



lumacaftor



ivacaftor

Propriétés physicochimiques : le lumacaftor est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (0,02 mg/mL). L'ivacaftor est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 0,05 microgramme/mL).

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique et méthodologie des essais

La méthodologie et l'aspect démographique des essais cliniques réalisés sur ORKAMBI sont résumés dans le **Error! Reference source not found.** ci-après.

Tableau 7 : Résumé de l'aspect démographique des essais 1, 2, 3 et 4

N° d'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets*	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 1 (sujets homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec doses multiples et groupes parallèles	Lumacaftor à 600 mg 1 fois par jour / ivacaftor à 250 mg q12h; lumacaftor à 400 mg q12h / ivacaftor à 250 mg q12h, ou placebo; voie orale; avec des aliments; 24 semaines	549	25,1 ans (12 à 64 ans)	Masculin : 53,7 % Féminin : 46,3 %
Essai 2 (sujets homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec doses multiples et groupes parallèles	Lumacaftor à 600 mg 1 fois par jour / ivacaftor à 250 mg q12h; lumacaftor à 400 mg q12h / ivacaftor à 250 mg q12h, ou placebo; voie orale; avec des aliments; 24 semaines	559	25,0 ans (12 à 55 ans)	Masculin : 47,9 % Féminin : 52,1 %
Essai 3 (sujets homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*)	Essai multicentrique ouvert sur l'innocuité avec doses multiples	Lumacaftor à 200 mg q12h /ivacaftor à 250 mg q12h; voie orale; avec des aliments; 24 semaines	58[†]	9,1 ans (6 à 11 ans)	Masculin : 46,6 % Féminin : 53,4 %

Essai 4 (sujets homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*)	Essai multicentrique ouvert sur l'innocuité avec doses multiples	Granulés de lumacaftor à 100 mg q12h / ivacaftor à 125 mg q12h; < 14 kg; voie orale; avec des aliments; 24 semaines ou Granulés de lumacaftor à 150 mg q12h / ivacaftor à 188 mg q12h; ≥ 14 kg; voie orale; avec des aliments; 24 semaines	60	3,7 ans (2 à 5 ans)	Masculin : 52,6 % Féminin : 47,4 % Masculin : 51,2 % Féminin : 48,8 %
* n = nombre de patients répartis aléatoirement et ayant reçu le médicament † n = nombre de patients ayant reçu le traitement					

Essai 1

L'essai 1 a été mené auprès de 549 patients atteints de FK âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 25,1 ans) présentant, lors de la sélection, un VEMS prédit situé entre 40 et 90 (moyenne de 60,7 au départ [plage de 31,1 à 94,0]). Tous les patients ont subi un dépistage du génotype de FK lors de la sélection; les patients admissibles présentaient la mutation *F508del* sur les deux allèles. Les patients ayant des antécédents de colonisation par des microorganismes tels que *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou qui ont présenté des résultats anormaux à au moins 3 épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST, PA, GGT ≥ 3 fois la LSN ou bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN), ont été exclus.

Essai 2

L'essai 2 a été mené auprès de 559 patients atteints de FK âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 25,0 ans) présentant, lors de la sélection, un VEMS prédit situé entre 40 et 90 (moyenne de 60,5 au départ [plage de 31,3 à 99,8]). Tous les patients ont subi un dépistage du génotype de FK lors de la sélection; les patients admissibles présentaient la mutation *F508del* sur les deux allèles. Les patients ayant des antécédents de colonisation par des microorganismes tels que *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou qui ont présenté des résultats anormaux à au moins 3 épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST, PA, GGT ≥ 3 fois la LSN ou bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN) ont été exclus.

Essai 3

L'essai 3 a été mené auprès de 58 patients atteints de FK âgés de 6 à 11 ans (âge moyen de 9,1 ans) présentant à la sélection un VEMS prédit ≥ 40 et un poids corporel > 15 kg. La moyenne de départ du VEMS prédit était de 91,4 (plage de 55 à 122,7). Tous les patients ont subi un dépistage du génotype de FK à la sélection; les patients admissibles présentaient la mutation *F508del* sur les deux allèles. Les patients qui ont présenté des résultats anormaux à au moins 3 épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST, PA, GGT ≥ 3 fois la LSN), dont les taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la LSN ou dont le taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN ont été exclus.

Essai 4

L'essai 4, un essai ouvert sur l'innocuité, a été mené auprès de 60 patients atteints de FK âgés de 2 à 5 ans à la sélection (âge moyen au départ de 3,7 ans) qui sont homozygotes pour la mutation *F508del*. Selon leur poids à la sélection, les patients ont reçu des granulés mélangés avec de la nourriture toutes les 12 heures, à une dose de 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor pour les patients pesant moins de 14 kg ou de 150 mg de lumacaftor/188 mg d'ivacaftor pour les patients pesant 14 kg ou plus, pendant 24 semaines en plus des traitements contre la FK qui leur ont été prescrits. Tous les patients pesaient plus de 8 kg. Les patients ayant obtenu des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST ou bilirubine totale > 2 fois la LSN) ont été exclus. Afin d'évaluer les effets sans médicament, les patients avaient une visite de suivi après une période de sevrage thérapeutique de 2 semaines.

Résultats des essais

Essais 1 et 2 – patients atteints de FK âgés de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation F508del *du gène* CFTR

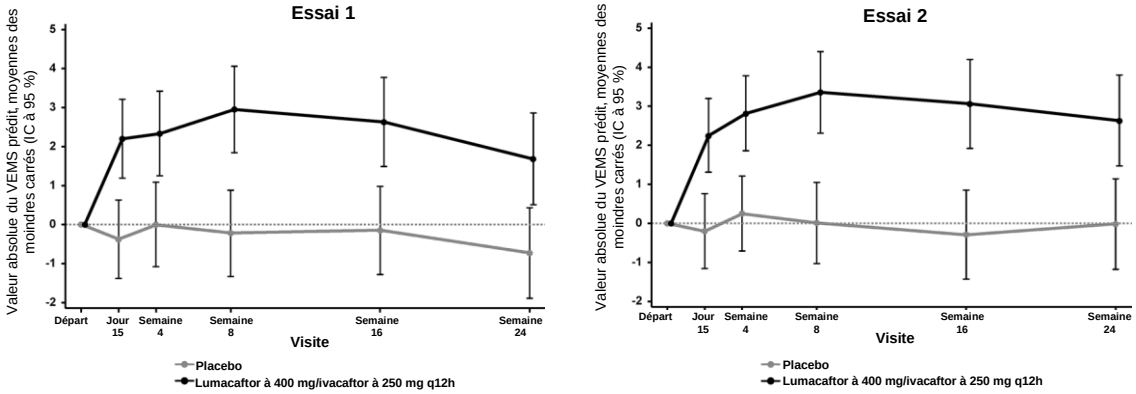
Efficacité

L'efficacité d'ORKAMBI chez les patients atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, dans lesquels 1 108 patients atteints de FK dont l'état clinique était stable ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu au moins 1 dose du médicament de l'étude; parmi ces patients, 369 ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir la dose d'ORKAMBI (lumacaftor à 400 mg q12h/ivacaftor à 250 mg q12h). Dans ces deux essais, les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1:1 pour recevoir l'association lumacaftor à 600 mg 1 fois par jour / ivacaftor à 250 mg q12h; ORKAMBI (lumacaftor à 400 mg q12h / ivacaftor à 250 mg q12h); ou le placebo. Les patients ont pris le médicament à l'étude avec des aliments contenant des matières grasses pendant 24 semaines, en plus de leurs traitements habituels contre la FK (p. ex. bronchodilatateurs, antibiotiques pour inhalation, dornase alpha et solution saline hypertonique). Les patients participant à ces essais étaient admissibles à passer à une étude de prolongation non contrôlée.

Dans les deux essais, le paramètre d'efficacité principal était l'amélioration de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue du VEMS prédit, depuis le départ jusqu'à la semaine 24, évaluée selon la moyenne des effets du traitement à la semaine 16 et à la semaine 24.

Dans le cadre de ces deux essais, le traitement par ORKAMBI a entraîné une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit. La différence entre ORKAMBI et le placebo pour ce qui est de la variation absolue moyenne du VEMS prédit, du départ à la semaine 24 (évaluée selon la moyenne des effets du traitement à la semaine 16 et à la semaine 24), était de 2,6 points de pourcentage dans l'essai 1 ($p = 0{,}0003$) et de 3,0 points de pourcentage dans l'essai 2 ($p < 0{,}0001$) (Figure 1). Ces variations ont persisté tout au long de la période de traitement de 24 semaines (Figure 1). Une amélioration du VEMS prédit a été observée chez les participants sans égard à l'âge, à la gravité de la maladie, au sexe et à la région géographique.

Figure 1. Variation absolue, depuis le départ, du VEMS prédit à chaque visite dans les essais 1 et 2



q12h : toutes les 12 heures

Autres paramètres d'évaluation clinique

D'autres variables d'efficacité comprenaient la variation relative du VEMS prédit, depuis le départ jusqu'à la semaine 24, évaluée selon la moyenne des effets du traitement à la semaine 16 et à la semaine 24; la variation absolue de l'IMC, depuis le départ jusqu'à la semaine 24; la variation absolue du score respiratoire obtenu au questionnaire sur la FK (CFQ-R), depuis le départ jusqu'à la semaine 24 (le CFQ-R est un outil spécifique à la FK qui permet de déterminer la qualité de vie liée à la santé évaluée par le patient qui comprend des volets généraux et des volets sur la FK). Le volet du CFQ-R sur la fonction respiratoire a été utilisé comme outil d'évaluation des symptômes respiratoires pertinents sur le plan clinique, dont la toux, la respiration sifflante, la congestion, la production d'expectorations et la difficulté à respirer. Le pourcentage de patients atteignant une variation relative ≥ 5 % du VEMS prédit depuis le départ, d'après la moyenne des semaines 16 et 24, a aussi été évalué dans les deux essais, ainsi que le nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24. Dans le cadre de ces essais, une exacerbation pulmonaire était définie par un changement d'antibiothérapie (intraveineuse, par inhalation ou orale) rendu nécessaire en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes ou symptômes prédéfinis touchant les sinus ou les poumons. Les patients traités par ORKAMBI ont démontré une amélioration statistiquement significative de la variation relative du VEMS prédit et de la variation absolue de l'IMC (dans l'essai 2 seulement) (**Error! Reference source not found.**).

Tableau 8 : Résumé des résultats quant aux paramètres secondaires clés des essais 1 et 2*					
		Essai 1		**Essai 2**	
		Placebo (n = 184)	**LUM à 400 mg/IVA à 250 mg q12h (n = 182)**	**Placebo (n = 187)**	**LUM à 400 mg/IVA à 250 mg q12h (n = 187)**
Variation relative du VEMS prédit à la semaine 24† (%)	Différence entre les traitements[a]	–	4,3 (p = 0,0006)‡	–	5,3 (p < 0,0001)‡
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 (kg/m^2)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	–	0,1 (-0,1; 0,3)	–	0,4 (p = 0,0001)‡
Variation absolue du score respiratoire obtenu au CFQ-R à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	–	1,5 (-1,7; 4,7)	–	2,9 (-0,3; 6,0)
Pourcentage de patients présentant une variation relative ≥ 5 % du VEMS prédit d'après la moyenne des semaines 16 et 24	%	22 %	37 %	23 %	41 %
	Risque relatif approché[b] (IC à 95 %)	–	2,1 (1,3; 3,3)	–	2,4 (1,5; 3,7)
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24	Nombre d'événements (taux par 48 semaines)	112 (1,1)	73 (0,7)	139 (1,2)	79 (0,7)
	Rapport de taux[c] (IC à 95 %)	–	0,7 (0,5; 0,9)	–	0,6 (0,4; 0,8)

* Dans chaque essai, une procédure de tests hiérarchisés a été faite dans chaque groupe de traitement actif pour mesurer les paramètres d'évaluation primaire et secondaires *vs* le placebo; à chaque étape, il fallait obtenir une valeur de $p \leq 0,0250$ et ce seuil de signification pour tous les tests précédents pour qu'il puisse être question de résultats statistiquement significatifs.
† Établi selon la moyenne des effets du traitement aux semaines 16 et 24.
‡ Indique des résultats statistiquement significatifs confirmés lors de la procédure de tests hiérarchisés. Les autres mesures d'efficacité ne sont pas tenues comme étant statistiquement significatives.
IC : intervalle de confiance
[a] Différence entre les traitements = effet d'ORKAMBI - effet du placebo
[b] Risque relatif approché (LUM/IVA *vs* placebo) : rapport de la probabilité de survenue des événements liés à l'association LUM/IVA, divisé par celui des événements liés au placebo
[c] Rapport de taux (LUM/IVA *vs* placebo) : taux des événements liés à l'association LUM/IVA, divisé par le taux des événements liés au placebo

Essai 3 – Étude de l'innocuité et de la tolérabilité chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation F508del *du gène* CFTR

L'efficacité d'ORKAMBI chez les enfants âgés de 6 à 11 ans est extrapolée de l'efficacité observée chez les enfants de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*; cette extrapolation s'appuie sur les analyses pharmacocinétiques populationnelles qui montrent des niveaux d'exposition au médicament similaires chez les patients de 12 ans et plus et les patients de 6 à 11 ans (voir le **Error! Reference source not found.**au 7).

Des données supplémentaires concernant l'innocuité du traitement ont été obtenues lors d'un essai clinique ouvert de phase 3 de 24 semaines mené auprès de 58 patients âgés de 6 à 11 ans (âge moyen de 9 ans) (essai 3).

Dans l'essai 3, la spirométrie (VEMS prédit) était mesurée afin de servir de paramètre d'innocuité prédéterminé. La variation absolue moyenne intragroupe du VEMS prédit par rapport aux valeurs de départ, calculée selon la méthode des moindres carrés, était de 2,5 points de pourcentage à la semaine 24. Le VEMS prédit a également été mesuré lors de la visite de suivi (après l'arrêt prévu du traitement) à la semaine 26. La variation absolue moyenne intragroupe du VEMS prédit de la semaine 24 à la semaine 26, calculée selon la méthode des moindres carrés, était de -3,2 points de pourcentage.

L'IMC et le score Z de l'IMC relatif à l'âge ont servi de paramètres secondaires. Les variations absolues moyennes intra-groupe de l'IMC et du score Z de l'IMC relatif à l'âge étaient de 0,64 kg/m^2 et de 0,15, respectivement, à la semaine 24.

Essai 4 – Étude de l'innocuité et de la tolérabilité chez les enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation F508del *du gène* CFTR

Les données sur l'efficacité d'ORKAMBI chez les enfants âgés de 2 à 5 ans sont extrapolées à partir des données sur l'efficacité du médicament chez les patients âgés de 6 ans ou plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Elles sont appuyées sur les analyses pharmacocinétiques menées auprès de cette population qui ont révélé des taux d'exposition similaires chez les patients âgés de 6 ans ou plus ayant reçu des comprimés ORKAMBI et les enfants âgés de 2 à 5 ans (voir le Tableau 7) ayant reçu les granulés d'ORKAMBI à prise orale.

L'essai 4, un essai de phase 3 ouvert de 24 semaines mené auprès de 60 patients atteints de FK âgés de 2 à 5 ans, a permis d'obtenir des données supplémentaires concernant l'innocuité en tant que principal objectif.

Les valeurs spirométriques (VEMS prédit) ont été évaluées chez les sujets de plus de 3 ans. Cependant, seules les données de 13 sujets au départ et à la semaine 24 étaient disponibles, et tous les sujets sauf un ont reçu la dose la plus élevée (lumacaftor à 150 mg/ivacaftor à 188 mg). La variation absolue moyenne du VEMS prédit par rapport aux valeurs de départ était de 0,5 point de pourcentage à la semaine 24 dans le groupe recevant le lumacaftor à 150 mg/ivacaftor à 188 mg.

Les résultats de l'étude clinique comprenaient d'autres paramètres d'évaluation secondaires, soit l'IMC et le score Z de l'IMC relatif à l'âge. La variation absolue de l'IMC et du score Z de l'IMC relatif à l'âge par rapport aux valeurs de départ était de 0,27 kg/m^2 et de 0,29, respectivement, à la semaine 24.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le lumacaftor, un correcteur du CFTR, a favorisé la maturation et les déplacements dans les cellules de la protéine CFTR mutée F508del, pour améliorer le transport de chlorure dans des

cultures primaires de cellules de l'épithélium bronchique humain (EBH) dérivées de personnes atteintes de FK homozygotes pour la mutation *F508del*. L'ivacaftor, un potentialisateur du CFTR, a potentialisé l'activation (probabilité d'ouverture) du canal lié à la mutation F508del du gène CFTR acheminé à la surface de la cellule par le lumacaftor, pour améliorer davantage le transport de chlorure. L'ampleur du transport de chlorure observée lors de l'association du lumacaftor et de l'ivacaftor était supérieure à celle observée avec l'un ou l'autre de ces agents seul.

Paramètres pharmacodynamiques secondaires

Lumacaftor

Le lumacaftor n'a pas corrigé la maturation ou les déplacements dans les cellules des 38 autres protéines examinées, y compris d'autres protéines mal repliées, des transporteurs ABC, des canaux ioniques, des kinases et des récepteurs couplés aux protéines G à des concentrations pouvant atteindre 10 µM, ce qui donne à penser que le lumacaftor n'est pas un correcteur général des protéines mal repliées ou normalement repliées et a donc un effet bien précis sur la protéine CFTR. Le lumacaftor a été évalué *in vitro* en vue de déterminer ses effets hors cible sur une grande variété de récepteurs et d'enzymes au moyen d'épreuves de liaison sur des ligands radioactifs et de déterminer ses interactions avec divers canaux ioniques. L'activité de liaison était limitée au récepteur du thromboxane A2 (TXA2) chez l'humain avec un K_i = 2,97 µM, et l'utilisation d'une préparation d'anneaux d'aorte de rat a ensuite permis de démontrer que le lumacaftor est un antagoniste fonctionnel de l'activité du TXA2. De façon générale, ces résultats indiquent un faible potentiel d'effets pharmacodynamiques hors cible ou secondaires médiés par le lumacaftor.

Bien qu'il soit limité par la solubilité dans le système de test, le lumacaftor n'était pas jugé comme un puissant inhibiteur du canal hERG (inhibition non statistiquement significative de 0,2 % à la concentration soluble maximale de 4,6 µM). La CI_{50} de l'effet inhibiteur n'a pu être déterminée en raison de l'absence d'inhibition significative à la limite de solubilité. Ces résultats ont été corroborés *in vivo* par l'absence de données cardiovasculaires, surtout d'ÉCG, dans le cadre d'études de télémétrie réalisées sur des chiens Beagle à une dose orale unique de 200 mg/kg.

Ivacaftor

L'ivacaftor a été évalué *in vitro* en vue de déterminer ses effets hors cible sur une grande variété de récepteurs et d'enzymes au moyen d'épreuves de liaison sur des ligands radioactifs et de déterminer ses interactions avec divers canaux ioniques. L'ivacaftor n'a pas formé de liaison puissante avec ces cibles et n'a pas altéré la fonction de celles-ci de façon importante, ce qui indique un faible potentiel d'effets hors cible. Durant les épreuves électrophysiologiques, l'ivacaftor a seulement modérément inhibé le $Ca_V1.2$ (CI_{50} = 1,3 µM) et le $K_V1.5$ (CI_{50} = 3,4 µM) et a eu peu ou pas d'activité mesurable (CI_{50} > 10 µM) sur les autres canaux sodiques, calciques et potassiques testés.

L'ivacaftor a produit une inhibition liée à la concentration des courants de queue hERG (human ether-a-go-go related gene), selon une CI_{15} de 5,5 µM, laquelle est plus élevée que la C_{max} (1,5 µM) de l'ivacaftor à la dose thérapeutique. Cependant, aucune prolongation de l'intervalle QT liée à l'ivacaftor n'a été observée durant les études de télémétrie chez le chien

après des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ni enregistrée à l'ÉCG réalisé dans le cadre d'études sur l'administration répétée à des chiens durant une période maximale de 1 an à raison de 60 mg/kg/jour. L'ivacaftor a produit une augmentation liée à la dose, mais transitoire, des paramètres de la tension artérielle chez le chien après l'administration orale de doses uniques pouvant atteindre 60 mg/kg.

Paramètres pharmacologiques de l'innocuité

Lumacaftor

L'administration orale de lumacaftor n'a entraîné aucun effet indésirable touchant le SNC, l'appareil respiratoire ou la motilité gastro-intestinale chez le rat à des doses orales uniques pouvant atteindre 1 000 mg/kg.

Ivacaftor

L'administration orale de l'ivacaftor n'a entraîné aucun effet indésirable touchant le SNC ou l'appareil respiratoire chez le rat à des doses orales uniques pouvant atteindre 1 000 mg/kg. L'ivacaftor n'a entraîné aucun effet indésirable touchant le système cardiovasculaire dans le cadre des études de télémétrie où des doses orales uniques pouvant atteindre 100 mg/kg ont été administrées à des rats et des doses orales uniques pouvant atteindre 60 mg/kg ont été administrées à des chiens. L'ivacaftor a produit une inhibition de la vidange gastrique et du transit gastro-intestinal chez le rat par suite de l'administration de doses orales uniques de 500 et de 1 000 mg/kg.

Pharmacocinétique

Les résultats des études *in vivo* ont démontré que l'absorption du lumacaftor et de l'ivacaftor chez les souris, les rats, les lapins et les chiens est rapide, et que la biodisponibilité (%f) variait de 30 à 100 %. Lors de la coadministration dans le cadre d'études sur des traitements d'association sur des rats et des chiens, l'exposition générale au lumacaftor et à l'ivacaftor était semblable à celle obtenue lorsque ces composantes étaient administrées séparément. L'apparente perméabilité du lumacaftor et de l'ivacaftor dans la monocouche des cellules Caco-2 était élevée, ce qui a peut-être contribué à la biodisponibilité orale élevée. Ni le lumacaftor ni l'ivacaftor n'est un substrat du transporteur de sortie de la gpP.

Une augmentation de l'exposition proportionnelle à la dose a été observée lorsque le lumacaftor et l'ivacaftor étaient administrés à de faibles doses associées à la pharmacocinétique; par contre, l'exposition était généralement inférieure à l'exposition proportionnelle à la dose à des doses plus élevées, administrées dans le cadre d'études de toxicité. Aucune différence significative de l'exposition n'a été observée entre les deux sexes, tant au lumacaftor qu'à l'ivacaftor. À la suite d'une administration répétée à des souris, à des rats, à des lapins et à des chiens, aucune manifestation de l'accumulation de lumacaftor n'a été décelée; par contre, l'exposition à l'ivacaftor était plus élevée à l'état d'équilibre, comparativement à l'exposition à une dose unique, et l'accumulation en fonction du temps était évidente dans le cadre d'études de la toxicité de doses répétées de plus longue durée. De plus, pour ce qui est de l'exposition générale aux principaux métabolites de l'ivacaftor (données non illustrées), l'exposition au métabolite M1 était plus élevée que l'exposition au métabolite M6 chez les trois espèces testées (souris, rat et chien), et l'exposition aux métabolites M1 et M6 était inférieure à l'exposition à l'ivacaftor chez ces mêmes espèces.

In vitro, la liaison des protéines au lumacaftor, au M28-lumacaftor, à l'ivacaftor, au M1-ivacaftor et au M6-ivacaftor était élevée (> 98 %) dans le plasma des souris, des rats, des chiens et des humains. Les résultats d'études sur des composantes isolées de protéines plasmatiques humaines indiquent que ces composantes sont surtout liées à l'albumine sérique humaine (ASH). *In vivo*, ni le lumacaftor ni l'ivacaftor ne se lie aux tissus contenant de la mélanine (peau et[ou] yeux). Un passage transplacentaire du lumacaftor marqué au ^{14}C et de l'ivacaftor marqué au ^{14}C a été enregistré chez la rate et la lapine gravides après une seule dose orale, mais l'exposition des fœtus à l'ivacaftor a été faible et variable.

Le lumacaftor et l'ivacaftor sont deux substrats du CYP3A4; cependant, l'ivacaftor était beaucoup plus susceptible d'être métabolisé par le CYP3A4 que le lumacaftor. Ni le lumacaftor ni l'ivacaftor n'est un substrat des transporteurs de fixation hépatique OATP1B1 ou OATP1B3.

D'après des études sur des hépatocytes cultivés humains, le lumacaftor a le potentiel d'induire le CYP3A4, le CYP2B6 et les enzymes de la famille du CYP2C, contrairement à l'ivacaftor, au M1-ivacaftor et au M6-ivacaftor qui ne sont pas des inducteurs des enzymes CYP.

Dans le cadre d'études *in vitro* sur l'inhibition, le lumacaftor s'est révélé être un inhibiteur modéré du CYP2C8, et l'ivacaftor a le potentiel d'inhiber le CYP2C8 et le CYP2C9, ce qui laisse entrevoir un potentiel d'interactions médicament-médicament par l'inhibition du CYP2C8 et du CYP2C9. D'après des études *in vitro*, le lumacaftor et l'ivacaftor ont le potentiel d'inhiber la gpP, mais ne devraient pas inhiber le OATP1B1 et le OATP1B3.

Le lumacaftor et l'ivacaftor ont été excrétés principalement dans les fèces chez toutes les espèces évaluées. Le lumacaftor a été excrété principalement sous forme inchangée, tandis que l'ivacaftor a été éliminé sous forme de métabolite oxydatif polaire. Le lumacaftor et l'ivacaftor ont aussi été excrétés dans le lait de rates lactantes.

TOXICOLOGIE

Les effets toxiques du lumacaftor et de l'ivacaftor ont été évalués au moyen de tests de toxicité aiguë, de toxicité de doses répétées, de toxicité génétique, de carcinogénicité, de toxicité pour le développement et la reproduction et de tolérance locale, entre autres.

Toxicité aiguë

Lumacaftor

Le lumacaftor a démontré un faible potentiel de toxicité aiguë par suite de l'administration de doses uniques élevées tant chez le rat que chez la souris (dose maximale tolérée [DMT] $\geq$ 2 000 mg/kg chez ces deux espèces). Les DMT déterminées représentent 10 à 20 fois la DMRH selon un rapport de mg/kg (en supposant un poids humain de 50 kg).

Ivacaftor

L'ivacaftor a démontré un faible potentiel de toxicité aiguë par suite de l'administration de doses uniques élevées tant chez la souris (DMT = 2 000 mg/kg) que chez le rat (DMT = 500 mg/kg).

Aucun effet indésirable lié à l'ivacaftor n'a été observé à des doses de 8 à 16 fois supérieures à la DMRH, selon un rapport de mg/kg (en supposant un poids humain de 50 kg).

Toxicité de doses répétées

Lumacaftor

Des études sur la toxicité de doses répétées chez la souris pendant un maximum de 3 mois, chez le rat pendant un maximum de 6 mois et chez le chien pendant un maximum de 12 mois n'ont permis de déceler d'effets toxiques liés au lumacaftor dans aucun organe cible, à des doses atteignant ou surpassant la DMT établie chez ces espèces dans le cadre de l'étude sur 3 mois. Les résultats notoires observés chez le rat et le chien suivant l'administration de doses répétées étaient limités à une réduction du poids corporel lié à la dose et à une diminution minime à modérée liée à la dose des paramètres érythrocytaires, dont la réponse était régénérative chez le rat et non régénérative chez le chien. Les résultats notoires observés uniquement chez le rat suivant l'administration de doses répétées comprenaient une réponse régénérative à la diminution des paramètres érythrocytaires (comprenant une augmentation dans les réticulocytes en circulation et, à des doses élevées, une hématopoïèse extramédullaire dans la rate); et des résultats microscopiques d'hypertrophie centrolobulaire minime dans le foie des mâles à des doses élevées, ce qui était perçu comme une réponse adaptative ou compensatoire à l'induction du cytochrome P450 (CYP) observée chez le rat. Les résultats notoires observés uniquement chez le chien suivant l'administration de doses répétées comprenaient la mortalité (3 animaux ont dû être euthanasiés à cause de la détérioration de leur état physique, d'une baisse importante de leur consommation de nourriture et[ou] de signes cliniques associés) survenant à une dose qui dépassait de loin la DMT chez cette espèce, comme le montrent d'autres signes cliniques de toxicité (démarche irrégulière, tremblements, mouvements saccadés et[ou] rigidité musculaire) observés sporadiquement chez certains animaux, de même qu'une perte de poids importante (23 %) observée chez les mâles comme chez les femelles. Sauf pour ces effets défavorables observés chez le chien à des doses surpassant la DMT, ces résultats notoires ont été jugés non défavorables, ne se sont pas aggravés au fil du temps et étaient réversibles ou partiellement réversibles lorsqu'une évaluation du rétablissement a été intégrée à la méthodologie de ces études.

Dans le cadre des études de toxicité chronique, les expositions au lumacaftor par suite de l'administration de la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat (1 000 mg/kg/jour) et le chien (500 mg/kg/jour) étaient d'au moins 1,1 à 8 fois plus élevées que l'$ASC_{0\text{-}24h}$ (396 mcg·h/mL) à l'état d'équilibre établi par suite de l'administration de la dose thérapeutique recommandée chez l'humain en concomitance avec de l'ivacaftor, sous la forme d'ORKAMBI.

Ivacaftor

L'ivacaftor a été testé dans le cadre d'études sur des doses répétées durant une période maximale de 3 mois chez la souris, de 6 mois chez le rat et de 12 mois chez le chien. Le seul organe pour lequel une toxicité de l'ivacaftor a été observée est le foie de la souris et du rat. Des valeurs biochimiques et(ou) des signes morphologiques indiquant une hépatotoxicité ont été observés par suite de l'administration de doses élevées chez la souris (≥ 600 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 3 mois) et chez le rat (≥ 200 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 3 mois et ≥ 100 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 6 mois). Chez la souris, les principales altérations révélées par la pathologie clinique après 3 mois d'administration étaient des taux élevés

d'alanine amino-transférase (ALT), de phosphatase alcaline (PA) et d'électrolytes sériques, comparativement au groupe témoin, et des taux de cholestérol et de glucose plus faibles, accompagnés d'un minuscule foyer de nécrose hépatocellulaire chez quelques individus seulement. Les principales altérations liées à l'ivacaftor relevées par la pathologie clinique chez le rat (comparativement au groupe témoin) comprenaient la prolongation du temps de prothrombine (TP) et du temps thromboplastine partielle activée (TTPA); l'augmentation des taux d'ALT, de gamma-glutamyltransférase (GGT), de protéine totale et de l'azote uréique du sang (BUN); des variations des électrolytes sériques; et un taux plus faible de bicarbonate. L'examen histopathologique a révélé des augmentations du poids du foie liées à la dose accompagnées de nécrose hépatocellulaire centrolobulaire et d'inflammation aiguë et subaiguë chez quelques rats et de cellules inflammatoires mixtes observées dans le foie à l'occasion. En général, les élévations des enzymes hépatiques n'étaient pas 3 fois plus importantes que la normale.

Des cas de bloc auriculo-ventriculaire (AV) se sont produits occasionnellement chez le chien dans le cadre des études sur les doses répétées. Le bloc AV est un constat bien documenté chez cette espèce. De plus, une légère augmentation de l'incidence des épisodes de complexe supraventriculaire prématuré (CSVP) a été observée dans le cadre de l'étude sur l'administration à long terme (durée de 12 mois). Les épisodes de CSVP, qui sont survenus chez seulement 3 des 40 chiens utilisés dans le cadre de cette étude, ont consisté en des événements multiples enregistrés durant un seul examen électrocardiographique (ÉCG) par suite de l'administration de doses ≥ 30 mg/kg/jour et sont disparus après une période de récupération de 28 jours. Tous les autres paramètres de l'ÉCG étaient normaux dans tous les groupes et les épisodes de CSVP n'ont donné lieu à aucun changement morphologique du cœur ni à aucun changement dans l'état de santé des chiens touchés.

Dans le cadre des études de toxicité chronique, les expositions additionnées à l'ivacaftor et à ses métabolites par suite de l'administration de la DSENO chez le rat (50 mg/kg/jour) et chez le chien (60 mg/kg/jour) étaient d'au moins 3,6 à 6,4 fois plus élevées que les $ASC_{0\text{-}24h}$ additionnées (81,12 mcg·h/mL) à l'état d'équilibre établi par suite de l'administration de la dose thérapeutique recommandée chez l'humain en concomitance avec le lumacaftor, sous la forme d'ORKAMBI.

Traitement d'association au lumacaftor et à l'ivacaftor

Dans le cadre d'une étude de toxicité de doses répétées sur le traitement d'association au lumacaftor et à l'ivacaftor, menée chez le rat pendant un maximum de 3 mois et chez le chien pendant un maximum de 28 jours, aucun effet toxique ni interaction imprévus ne sont survenus. Chez le chien, les résultats notoires étaient limités à une incidence de résultats cardiovasculaires non défavorables (prolongation de l'intervalle PR et bloc AV à des doses ≥ 600/15 mg/kg/jour de l'association lumacaftor/ivacaftor, et épisodes de CSVP à des doses de 600/60 mg/kg/jour de l'association lumacaftor/ivacaftor) plus élevée que celle notée dans le cadre d'études précédentes sur l'ivacaftor seul. Chez le rat, les résultats notoires étaient limités à des résultats microscopiques non défavorables de petits foyers d'érosion occasionnels et de nécrose de la muqueuse glandulaire de l'estomac, indiquant que l'association médicamenteuse irritait le tractus gastro-intestinal des rats (résultats observés à des doses ≥ 500/10 mg/kg/jour de l'association lumacaftor/ivacaftor). Ces résultats n'ont pas été observés chez le chien et étaient attribuables à

un effet irritant localisé du lumacaftor et de l'ivacaftor à des concentrations élevées qui ne sont pas susceptibles d'être utilisées chez l'humain recevant le lumacaftor en association avec l'ivacaftor.

Génotoxicité

Lumacaftor

Les tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* standards suivants ont révélé que le lumacaftor est non mutagène et non clastogène : test de Ames pour détecter des mutations génétiques bactériennes, test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois et test des micronoyaux chez la souris *in vivo*.

Ivacaftor

Les tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* standards suivants ont révélé que l'ivacaftor est non mutagène et non clastogène : test de Ames pour détecter des mutations génétiques bactériennes, test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois et test des micronoyaux chez la souris *in vivo*.

Carcinogénicité

Lumacaftor

Une étude de deux ans menée sur des rats et une étude de 26 semaines menée sur des souris transgéniques Tg.rasH2 pour évaluer le potentiel carcinogène du lumacaftor ont démontré que le lumacaftor n'était pas carcinogène. À la dose non carcinogène (1 000 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), les expositions du plasma des rats mâles et femelles au lumacaftor étaient de 5,4 à 12,7 fois les taux plasmatiques mesurés chez l'humain pour la composante lumacaftor d'ORKAMBI après un traitement d'association. À la dose non carcinogène (2 000 et 1 500 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée chez les mâles et les femelles), les expositions du plasma de la souris au lumacaftor étaient d'environ 3,5 à 5,3 fois les taux plasmatiques mesurés chez l'humain pour la composante lumacaftor d'ORKAMBI après un traitement d'association.

Ivacaftor

Des études d'une durée de 2 ans chez la souris et le rat visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'ivacaftor ont démontré l'absence d'effet carcinogène chez ces deux espèces. À la dose non carcinogène (200 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), les expositions additionnées du plasma de la souris à l'ivacaftor et à ses métabolites étaient d'environ 1,7 à 3,4 fois les taux plasmatiques additionnés mesurés chez l'humain pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI et ses métabolites après un traitement d'association. À la dose non carcinogène (50 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), les expositions additionnées du plasma du rat à l'ivacaftor et à ses métabolites étaient d'environ 8,9 à 13 fois les taux plasmatiques additionnés mesurés chez l'humain pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI et ses métabolites après un traitement d'association.

Toxicité pour le développement et la reproduction

Lumacaftor

Le lumacaftor n'a eu aucun effet sur les indices de fertilité et de performance de reproduction des rates et des rats par suite de l'administration de 1 000 mg/kg/jour (environ 3 et 8 fois, respectivement, la DMRH pour la composante lumacaftor d'ORKAMBI lorsque l'ASC du

lumacaftor était extrapolée des expositions au lumacaftor dans le cadre de l'étude de toxicité de doses répétées sur 6 mois réalisée chez cette espèce). Le lumacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat par suite de l'administration de doses correspondant à environ 8 fois la DMRH pour la composante lumacaftor d'ORKAMBI (d'après l'ASC du lumacaftor après l'administration d'une dose de 2 000 mg/kg/jour à la rate gravide). Le lumacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin par suite de l'administration de doses correspondant à environ 5 fois la DMRH pour la composante lumacaftor d'ORKAMBI (d'après l'ASC du lumacaftor après l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour à la lapine gravide). Le passage transplacentaire du lumacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides. Le lumacaftor n'a pas non plus entraîné de problème du développement (apprentissage et mémoire, capacité de reproduction) chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur grossesse et jusqu'à la naissance et au sevrage de leur progéniture.

Ivacaftor

L'ivacaftor a réduit les indices de fertilité et de performance de reproduction chez les rats et les rates par suite de l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour (environ 11 et 7 fois, respectivement, la DMRH de la composante ivacaftor d'ORKAMBI, lorsque la somme des ASC de l'ivacaftor et celle de ses métabolites est extrapolée à partir de l'exposition au jour 90 à 150 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de toxicité de doses répétées sur 6 mois réalisée chez les mâles et au jour 17 de l'étude pilote sur le développement embryo-fœtal de cette espèce). Une réduction du poids des vésicules séminales chez les mâles et une fréquence accrue de diestrus prolongé chez les femelles ont été observées par suite de l'administration de 200 mg/kg/jour. L'ivacaftor a diminué l'indice de fertilité et le nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables chez les rates par suite de l'administration de doses de 200 mg/kg/jour lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la grossesse. Aucun effet n'a été observé sur les indices de fertilité et de performance de reproduction des rats et des rates par suite de l'administration de ≤ 100 mg/kg/jour (environ 8 et 4,5 fois la DMRH pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI, lorsque la somme des ASC de l'ivacaftor et de celle de ses métabolites est extrapolée à partir de l'exposition au Jour 90 à 100 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de toxicité de doses répétées sur 6 mois réalisée chez cette espèce). L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat à des doses d'environ 7 fois la DMRH pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI (d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites après l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour chez la rate gravide, extrapolée des expositions à l'ivacaftor des femelles dans le cadre de l'étude pilote sur le développement embryo-fœtal et du rapport métabolite-substance mère chez les femelles dans le cadre de l'étude de toxicité sur 6 mois menée chez cette espèce). L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin par suite de l'administration de doses correspondant à environ 46 fois la DMRH pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI (d'après l'ASC de l'ivacaftor après l'administration d'une dose de 100 mg/kg/jour à la lapine gravide). Le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides. L'ivacaftor n'a pas non plus entraîné de problème du développement (apprentissage et mémoire, capacité de reproduction) chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur grossesse et jusqu'à la naissance et au sevrage de leur progéniture. Les métabolites M1 et M6 n'ont pas été mesurés directement dans les études de toxicité pour le développement et la reproduction.

Des cataractes ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu l'ivacaftor de leur 7e à leur

35e jour d'existence à raison de doses minimales de 10 mg/kg/jour (environ 0,32 fois la DMRH pour la composante ivacaftor d'ORKAMBI lorsque l'ASC de l'ivacaftor et celle de ses métabolites sont additionnées). Ce constat n'a pas été fait chez les individus plus âgés.

Autres toxicités

Lumacaftor

Il a été déterminé que le lumacaftor n'irritait pas la peau d'après les résultats du test d'irritation de la peau *in vitro* EPISKIN™. Une épreuve *in vitro* sur des cornées de bovins isolées (test d'opacité et de perméabilité cornéenne bovine) a révélé que le lumacaftor n'est pas irritant pour les yeux. Le test du ganglion lymphatique local murin a montré que le lumacaftor n'a aucun effet sur la réponse prolifératives des cellules ganglionnaires des ganglions lymphatiques auriculaires drainants, ce qui révèle que le lumacaftor n'a aucun potentiel de sensibilisation de la peau.

Ivacaftor

L'administration topique de l'ivacaftor à des lapins n'a donné lieu à aucune irritation cutanée. Une épreuve *in vitro* sur des cornées de bovins isolées (test d'opacité et de perméabilité cornéenne bovine) a révélé que l'ivacaftor n'est pas irritant pour les yeux. Le test du ganglion lymphatique local murin a montré que l'ivacaftor n'a aucun effet sur la réponse prolifératives des cellules ganglionnaires des ganglions lymphatiques auriculaires drainants, ce qui révèle que l'ivacaftor n'a aucun potentiel de sensibilisation de la peau.

RÉFÉRENCES

Aucune.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

[Pr]ORKAMBI[MD]
Comprimés de lumacaftor et d'ivacaftor
Granulés de lumacaftor et d'ivacaftor

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ORKAMBI et à chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état médical et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ORKAMBI.

Quelles sont les raisons d'utiliser ORKAMBI?

- ORKAMBI est indiqué dans le traitement à long terme de la fibrose kystique (FK). Il est utilisé chez les patients de 2 ans et plus qui portent deux copies de la mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*) (*F508del/F508del*).
- ORKAMBI ne doit pas être utilisé chez les patients qui ne portent pas deux copies de la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

On ne sait pas si ORKAMBI est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Quels sont les effets d'ORKAMBI?

- Le gène *CFTR* indique à vos cellules de produire la protéine CFTR. Cette protéine aide à transporter les ions chlorure à l'intérieur et à l'extérieur des cellules dans de nombreux organes de votre corps.
- Les personnes atteintes de FK présentent une moindre quantité et(ou) une altération du fonctionnement de la protéine CFTR.
- ORKAMBI est composé de deux ingrédients :
    - Le lumacaftor, un correcteur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, augmente la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules.
    - L'ivacaftor, un potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, permet à la protéine CFTR à la surface des cellules de mieux fonctionner.

Quels sont les ingrédients d'ORKAMBI?

Ingrédients médicinaux : lumacaftor et ivacaftor
Ingrédients non médicinaux :
Comprimés de lumacaftor/ivacaftor
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline; croscarmellose sodique; laurylsulfate de sodium; polyvidone; stéarate de magnésium; et succinate d'acétate d'hypromellose.

Enrobage par film du comprimé : alcool polyvinylique, carmin, colorant bleu FD&C nº 1, colorant bleu FD&C nº 2, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc.

Encre d'imprimerie : hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Ingrédients non médicinaux des granulés de lumacaftor/ivacaftor
cellulose microcristalline; croscarmellose sodique; laurylsulfate de sodium; polyvidone et succinate d'acétate d'hypromellose.

ORKAMBI est offert dans les formes posologiques suivantes :
Comprimé à 100 mg de lumacaftor et à 125 mg d'ivacaftor
Comprimé à 200 mg de lumacaftor et à 125 mg d'ivacaftor
Granulés à 100 mg de lumacaftor et à 125 mg d'ivacaftor
Granulés à 150 mg de lumacaftor et à 188 mg d'ivacaftor

Ne prenez pas ORKAMBI si :

- Vous présentez une hypersensibilité (allergie) à ce médicament ou à tout autre ingrédient qui entre dans la préparation ou dans l'un des composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORKAMBI, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer l'utilisation appropriée du médicament. Faites-lui part de toute affection ou de tout problème de santé que vous avez, notamment si vous :

- avez une maladie du foie. Prendre ORKAMBI si vous avez déjà une maladie grave du foie peut entraîner des problèmes sérieux potentiellement mortels. Votre médecin doit surveiller votre état de près et pourrait modifier votre dose d'ORKAMBI;
- avez subi une greffe d'organe;
- avez une tension artérielle élevée, une faible fréquence cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques;
- avez une maladie des reins;
- utilisez des méthodes de contraception (contraceptifs hormonaux, y compris les formes orales, injectables, transdermiques ou implantables). Les contraceptifs hormonaux ne doivent pas être utilisés comme méthode de contraception avec ORKAMBI;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si ORKAMBI peut nuire au fœtus. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez ORKAMBI pendant votre grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si ORKAMBI passe dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez ORKAMBI pendant que vous allaiterez.

Autres mises en garde à connaître :
Cataractes

Une opacification du cristallin (cataracte) a été observée chez certains enfants et adolescents recevant ORKAMBI. Votre médecin pourrait procéder à un examen de la vue avant et pendant le traitement par ORKAMBI pour déceler l'apparition éventuelle de cataractes.

Résultats d'analyses anormaux
Des résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie ont été observés chez certaines personnes recevant ORKAMBI.

Votre médecin vous soumettra à des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie :
- avant que vous preniez ORKAMBI;
- tous les 3 mois de la première année de votre traitement par ORKAMBI; et
- chaque année de votre traitement par ORKAMBI.

Si vous avez déjà eu des résultats anormaux à des analyses de sang pour le foie, votre médecin pourrait vous prescrire plus souvent des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie.

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants, ce qui peut être un signe de problème de foie :
- Douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen)
- Jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux
- Perte d'appétit
- Nausées ou vomissements
- Urine foncée
- Confusion
- Selles pâles

Cycle menstruel irrégulier
Les femmes qui prennent ORKAMBI peuvent avoir des règles irrégulières ou anormales. Elles peuvent aussi avoir des saignements menstruels plus abondants. Ces manifestations sont survenues surtout chez celles qui prennent un contraceptif hormonal.

Enfants
ORKAMBI n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. On ne sait pas si ORKAMBI est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Troubles respiratoires
Vous pourriez ressentir un essoufflement ou un serrement à la poitrine lorsque vous commencez à prendre ORKAMBI, surtout si votre fonction pulmonaire est affaiblie. Si votre fonction pulmonaire est affaiblie, votre médecin pourrait surveiller votre état de plus près.

Tension artérielle et fréquence cardiaque (nombre de battements du cœur par minute)
Une augmentation de la tension artérielle a été observée chez certains patients traités par ORKAMBI. Il se peut que votre médecin surveille périodiquement votre tension artérielle pendant le traitement par ORKAMBI.

Une baisse de la fréquence cardiaque a été observée chez certains patients traités par ORKAMBI.

Avertissez votre médecin si vous prenez des médicaments qui ont un effet sur votre tension artérielle ou votre fréquence cardiaque.

Conduire et faire fonctionner des machines
On ne sait pas si ORKAMBI provoque des étourdissements. Vous devez savoir comment vous réagissez à ORKAMBI avant de conduire ou d'utiliser de la machinerie lourde.

Énumérez à votre professionnel de la santé tous les produits médicamenteux que vous prenez, y compris médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produit de médecine alternative.

Les produits suivants peuvent interagir avec ORKAMBI :

- Médicaments antifongiques (utilisés pour le traitement des infections fongiques), tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, le fluconazole;
- Médicaments antibiotiques (utilisés pour le traitement des infections bactériennes), tels que la clarithromycine, la rifabutine, la rifampicine, la lévofloxacine, l'érythromycine;
- Médicaments anticonvulsivants (utilisés pour le traitement des crises d'épilepsie), tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne;
- Ranitidine, médicament utilisé pour traiter les ulcères gastro-duodénaux et le reflux gastro-œsophagien;
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), une herbe médicinale;
- Benzodiazépines (utilisées pour le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, etc.), telles que le midazolam, le triazolam;
- Antidépresseurs, tels que le citalopram, l'escitalopram, la sertraline;
- Antiallergiques, tels que le montélukast;
- Anti-inflammatoires, tels que l'ibuprofène;
- Immunodépresseurs (utilisés après une greffe d'organe), tels que la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus, le tacrolimus;
- Glucosides cardiotoniques (utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire), tels que la digoxine;
- Anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation ou l'augmentation du volume de caillots sanguins dans le sang et les vaisseaux sanguins), tels que la warfarine;
- Contraceptifs hormonaux (utilisés pour prévenir la grossesse), tels que les produits oraux, injectables, transdermiques (timbres appliqués sur la peau) et implantables. Ceux-ci ne doivent pas être considérés comme des méthodes de contraception efficaces lorsqu'ils sont utilisés pendant un traitement par ORKAMBI;
- Glucocorticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation), tels que le méthylprednisolone, la prednisone;
- Inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés pour le traitement du reflux acide et des ulcères), tels que l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole.

Vous devez connaître les médicaments que vous prenez. Gardez-en une liste que vous montrerez à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous recevrez une nouvelle ordonnance.

Comment prendre ORKAMBI :

- **Pour que la bonne quantité de médicament entre dans votre corps, ORKAMBI doit toujours être pris avec des aliments contenant des matières grasses.** Le contenu en matières grasses des repas et des collations recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique est acceptable. Exemples de repas contenant des matières grasses :
  - repas qui ont été préparés avec du beurre ou de l'huile;
  - repas qui contiennent des œufs, des noix, des produits faits de lait entier (comme le lait entier, le fromage et le yogourt) ou de la viande.
- Prenez ORKAMBI en respectant exactement les directives de votre médecin, même si vous vous sentez bien.
- Consultez votre médecin en cas de doute sur la dose à prendre.
- Ne changez pas la dose d'ORKAMBI et ne cessez pas de le prendre sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.
- Il se peut que votre médecin doive modifier la dose si vous avez une maladie du foie ou si vous prenez des médicaments qui peuvent interagir avec ORKAMBI.

Comprimés d'ORKAMBI (chez les patients âgés de 6 ans ou plus) : La dose habituelle est de 2 comprimés toutes les 12 heures par la bouche avec des aliments contenant des matières grasses (voir ci-dessous).

- **Ne** brisez **pas**, **n'**écrasez **pas** et **ne** croquez **pas** le comprimé. Avalez le comprimé **en entier**.
-
- Chaque boîte d'ORKAMBI contient 4 cartons, soit une réserve de 4 semaines.
- Chaque carton contient 7 plaquettes alvéolées, soit une pour chaque jour. Chaque plaquette alvéolée contient 4 comprimés : 2 doses du matin et 2 doses du soir.
- Vous pouvez découper sur la ligne pointillée pour retirer vos doses de la plaquette alévolée.
- **Dose du matin** : Décollez le papier à l'arrière d'une alvéole. Ne poussez pas le comprimé à travers le papier, car le comprimé pourrait se briser. Retirez 2 comprimés d'ORKAMBI et avalez les comprimés en entier avec des aliments contenant des matières grasses.
- **Dose du soir** : 12 heures après la première dose, ouvrez une autre alvéole pour retirer 2 autres comprimés d'ORKAMBI et avalez les comprimés en entier avec des aliments contenant des matières grasses.

Granulés d'ORKAMBI (chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg) : Votre médecin prescrira la dose adéquate selon le poids. La dose habituelle consiste à donner 1 sachet de granulés de 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Granulés d'ORKAMBI (chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus) : Votre médecin prescrira la dose adéquate selon le poids. La dose habituelle consiste à donner 1 sachet

de granulés de 150 mg de lumacaftor/188 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Comment préparer les granulés :

- Chaque boîte d'ORKAMBI contient 4 étuis individuels, soit une réserve de 4 semaines.
- Chaque étui contient assez de granulés pour 7 jours. Chaque étui contient 14 sachets de granulés, 7 pour la dose du matin et 7 pour la dose du soir.
- Utilisez les 7 doses avant de commencer un nouvel étui.
- Chaque sachet est destiné à un usage unique seulement.
- **Dose du matin :** Retirez la première dose de l'étui.
- Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit au-dessus.
- Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés au fond du sachet.
- Déchirez le sachet ou coupez-le complètement le long du trait de coupe.
- Versez tous les granulés du sachet dans 5 mL (1 cuillerée à thé) d'aliments mous ou de liquide, qui doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante (de 5 à 25 °C), et mélangez jusqu'à ce que les granulés soient dissouts.
- Quelques exemples d'aliments mous ou de liquides comprennent les fruits ou les légumes en purée, le yogourt aromatisé ou le pouding, la compote de pommes, le lait ou le jus (sauf de pamplemousse).
- **Administrez dans l'heure qui suit la reconstitution. Assurez-vous que tout le médicament est pris. C'est très important pour qu'il agisse comme il se doit et soit efficace.**
- Si les granulés d'ORKAMBI sont mélangés à des aliments, ils ne peuvent être conservés pour plus tard.
- **Dose du soir :** Cette dose doit être prise 12 heures après la **dose du matin**. Suivez les étapes qui sont indiquées ci-dessus pour la **dose du matin**.

Dose habituelle :
Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant moins de 14 kg: Donnez 1 sachet de granulés à 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor (matin et soir) toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Patients âgés de 2 à 5 ans et pesant 14 kg ou plus : Donner 1 sachet de granulés à 150 mg de lumacaftor/188 mg d'ivacaftor (matin et soir) toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Patients âgés de 6 à 11 ans : Donnez 2 comprimés de 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures (matin et soir) juste avant ou juste après avoir mangé des aliments contenant des matières grasses.

Patients âgés de 12 ans et plus : Donnez 2 comprimés de 200 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor toutes les 12 heures (matin et soir) juste avant ou juste après avoir mangé des aliments contenant des matières grasses.

Renouvellement de votre ordonnance :

N’oubliez pas d’obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance à la pharmacie avant d’avoir pris tous les comprimés.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop d’ORKAMBI, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l’urgence d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes. Si possible, ayez sur vous votre médicament et ce dépliant.

Dose oubliée :
Si vous oubliez une dose d’ORKAMBI et que :

- **moins de 6 heures** se sont écoulées depuis l’heure à laquelle vous deviez la prendre, prenez cette dose dès que possible, comme prescrit, avec des aliments contenant des matières grasses.
- **plus de 6 heures** se sont écoulées depuis l’heure à laquelle vous deviez la prendre, **ne** prenez **pas** la dose oubliée, attendez l’heure habituelle de votre prochaine dose et prenez-la à l’heure habituelle.
- **Ne** prenez **pas** 2 doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d’ORKAMBI?
En prenant ORKAMBI, vous pourriez ressentir d’autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c’est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez aussi consulter la section Mises en garde et précautions.

Comme c’est le cas pour tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires, mais ce ne sont pas tous les patients qui connaîtront ces effets.

- Essoufflement et(ou) serrement à la poitrine
- Élévation de la tension artérielle
- Baisse de la fréquence cardiaque
- Infection des voies respiratoires supérieures (rhume), y compris mal de gorge, congestion nasale ou écoulement nasal
- Symptômes gastro-intestinaux, y compris nausées, diarrhée et flatulences (gaz)
- Éruptions cutanées
- Fatigue
- Symptômes grippaux ou pseudo-grippaux
- Augmentation du taux d’enzymes musculaires
- Règles (menstruations) irrégulières, anormales ou douloureuses et saignements menstruels plus abondants

Autres effets secondaires chez les enfants
Les effets secondaires observés chez les enfants étaient similaires à ceux observés chez les adultes et les adolescents. D’autres effets secondaires couramment observés chez les enfants sont les suivants :

- Congestion nasale

- Maux de tête
- Douleurs abdominales
- Augmentation de la toux et(ou) des expectorations
- Mal de gorge
- Exacerbations pulmonaires

Une aggravation de la fonction hépatique a été observée chez des patients présentant une maladie du foie grave. L'aggravation de la fonction hépatique peut être sérieuse ou mortelle. Si on vous a dit que vous avez une maladie du foie, parlez-en à votre médecin. Il devra peut-être ajuster la dose d'ORKAMBI.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
PEU COURANT Résultats anormaux à des analyses de sang pour le foie: douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen), jaunissement de la peau ou des yeux, perte d'appétit, nausées ou vomissements, urine foncée, confusion, selles pâles		√	
Aggravation de la fonction hépatique chez des patients atteints d'une maladie du foie grave : confusion, coma, décès			√
Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase : douleurs musculaires, urine foncée		√	
Pneumonie (infection des poumons)		√	
Hémoptysie (tousser du sang)	√		

Toux	√		
INCONNU Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire incommodants qui ne sont pas mentionnés dans le présent document ou qui deviennent graves au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires
Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de l'une des façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou

En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :
Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage à la suite de l'inscription « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver à une température égale ou inférieure à 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Vous devrez peut-être relire ce dépliant. Ne le jetez pas.

Pour en savoir davantage sur ORKAMBI :
- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour obtenir la monographie complète du produit, qui est destinée aux professionnels de la santé et renferme ces Renseignements pour les patients sur les médicaments, visitez le site Web de Santé Canada (https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) ou

composez le 1-877-634-8789.

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated a rédigé ce dépliant.

© 2018 Vertex Pharmaceuticals Incorporated
Vertex et ORKAMBI sont des marques déposées de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.
Dernière révision : le 11 décembre 2018