

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovales de couleur rose (dimensions 14 x 7,6 x 4,9 mm) portant la mention « 1V125 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Comprimés ovales de couleur rose (dimensions 14 x 8,4 x 6,8 mm) portant la mention « 2V125 » imprimée à l'encre noire sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orkambi comprimés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription d'Orkambi est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de la mutation *F508del* sur les deux allèles du gène *CFTR*.

Posologie

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les patients âgés de 6 ans et plus

Âge	Dosage	Dose (toutes les 12 heures)	
		Matin	Soir
6 à moins de 12 ans	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimés	2 comprimés
12 ans et plus	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 comprimés	2 comprimés

Le traitement peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses. Les comprimés doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses (voir rubrique 5.2).

Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, la dose prévue doit être prise avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par des inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par Orkambi. Cependant, en cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie doit être réduite à un comprimé par jour pendant la première semaine de traitement afin que l'effet d'induction du lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Instauration du traitement chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A

Âge	Dosage	1 ^{re} semaine de traitement	À partir de la 2 ^e semaine
6 à moins de 12 ans	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 comprimé par jour	À partir du jour 8, le traitement doit être administré à la dose quotidienne recommandée
12 ans et plus	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg		

Si le traitement est interrompu pendant plus d'une semaine puis repris pendant un traitement en cours par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose doit être à nouveau réduite à un comprimé par jour pendant la première semaine suivant la reprise du traitement (voir le tableau 2). Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée (voir rubrique 4.5).

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A). En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), une réduction de la posologie est recommandée.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de ce médicament en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, Orkambi doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, après évaluation du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Pour les adaptations de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, voir le tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations pour les adaptations de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère

Âge	Dosage	Dose quotidienne totale			
		Modérée (Child-Pugh classe B)		Sévère (Child-Pugh classe C)	
		Matin	Soir	Matin	Soir
6 à moins de 12 ans	lumacaftor 100 mg/ ivacaftor 125 mg	2 comprimés	1 comprimé	1 comprimé ou moins fréquemment*	1 comprimé ou moins fréquemment*
12 ans et plus	lumacaftor 200 mg/ ivacaftor 125 mg				

* L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance ; la fréquence d'administration de la dose du matin et de la dose du soir peut être réduite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Orkambi chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés que les comprimés doivent être avalés entiers sans être croqués, fractionnés ou dissouts.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

Le lumacaftor/ivacaftor n'est pas efficace chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation *F508del* sur un seul allèle avec, sur le second allèle, une mutation susceptible d'entraîner l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor *in vitro* (voir rubrique 5.1).

Patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR*

L'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas été étudiée chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* sur un allèle, avec ou sans la mutation *F508del* sur l'autre allèle. L'exposition systémique de l'ivacaftor étant significativement diminuée lorsque celui-ci est administré en association avec le lumacaftor, l'association lumacaftor/ivacaftor ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Effets indésirables respiratoires

Les effets indésirables respiratoires (tels que : gêne thoracique, dyspnée, bronchospasme et respiration anormale) ont été plus fréquents en début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor. Des événements respiratoires graves, pouvant entraîner l'arrêt du traitement, ont été observés plus fréquemment chez les patients ayant un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) < 40 % de la valeur théorique. L'expérience clinique chez ces patients est limitée et une surveillance supplémentaire de ces patients est recommandée en début de traitement (voir rubrique 4.8). Une diminution transitoire du VEMS a également été observée chez certains patients au début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor. En l'absence de données, l'instauration du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une exacerbation pulmonaire n'est pas recommandée.

Effet sur la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle a été observée chez certains patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez tous les patients pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Patients présentant une atteinte hépatique avancée

Les patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter des anomalies de la fonction hépatique, avec éventuellement une atteinte hépatique avancée. Une détérioration de la fonction hépatique a été rapportée chez des patients présentant une atteinte hépatique avancée. Des cas de décompensation hépatique, y compris d'insuffisance hépatique d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale et traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Chez ces patients, l'association lumacaftor/ivacaftor doit être utilisée avec précaution, et seulement si le bénéfice attendu du traitement surpasse le risque encouru. La dose doit être réduite et une surveillance étroite est requise après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Effets indésirables hépatobiliaires

Une augmentation des transaminases hépatiques, associée dans certains cas à une augmentation de la bilirubine totale, a été rapportée fréquemment chez des patients atteints de mucoviscidose recevant l'association lumacaftor/ivacaftor. Des augmentations des transaminases ont été observées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les patients adultes (voir rubrique 4.8).

Le risque d'atteinte hépatique liée au traitement ne pouvant être exclu, il est recommandé de réaliser un bilan biologique hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant le début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, tous les trois mois pendant la première année de traitement puis une fois par an. Chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des ALAT, des ASAT ou de la bilirubine, une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

En cas d'augmentation significative des ALAT ou des ASAT, avec ou sans augmentation de la bilirubine (ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou ALAT ou ASAT > 3 x LSN avec bilirubine > 2 x LSN et/ou ictère clinique), le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à normalisation. Des investigations approfondies des causes possibles doivent être réalisées et les

patients doivent être étroitement suivis afin qu'une progression clinique puisse être détectée. La décision d'une éventuelle reprise du traitement devra tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dépression

Des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide), apparaissant généralement au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité d'être attentifs à l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

Interactions avec d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'association avec des substrats du CYP3A à forte affinité ou ayant une marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par des dispositifs implantables, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration concomitante avec Orkambi (voir rubrique 4.5).

Inducteurs puissants du CYP3A

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée en cas d'utilisation du lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Cataractes

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et par l'ivacaftor en monothérapie. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (tels que : une corticothérapie, une exposition à des rayonnements), l'imputabilité de l'ivacaftor ne peut être formellement exclu (voir rubrique 5.3). Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés chez les patients pédiatriques recevant un traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor.

Patients greffés

L'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas été étudiée chez les patients greffés. En l'absence de données, son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Compte tenu de l'exposition systémique et des doses préconisées, le risque d'interactions est considéré comme similaire pour tous les dosages et formes pharmaceutiques.

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A lorsqu'il est administré en monothérapie. D'autres médicaments administrés de façon concomitante peuvent avoir des effets sur l'association lumacaftor/ivacaftor et vice-versa.

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'association lumacaftor/ivacaftor

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique du lumacaftor, mais a augmenté de 4,3 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor. Du fait de l'effet inducteur du lumacaftor sur le CYP3A, l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A ne devrait pas entraîner d'exposition systémique plus élevée de l'ivacaftor comparativement à celle obtenue lorsque l'ivacaftor est administré sans lumacaftor et à la dose recommandée en monothérapie de 150 mg toutes les 12 heures.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lors de la mise en route d'un traitement par des médicaments inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par Orkambi. Cependant, en cas d'instauration du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie de Orkambi doit être adaptée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'utilisation d'inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, n'a eu qu'un effet minimal sur l'exposition systémique du lumacaftor, mais l'aire sous la courbe (ASC) de l'ivacaftor a diminué de 57 %. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'utilisation avec des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A.

Effets potentiels du lumacaftor/ivacaftor sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A lorsqu'il est administré en monothérapie. Un effet inducteur puissant sur le CYP3A est attendu avec l'association lumacaftor/ivacaftor. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec des substrats du CYP3A peut diminuer leur exposition systémique (voir rubrique 4.4).

Substrats de la P-gp

Des études *in vitro* ont mis en évidence des effets à la fois inhibiteurs et inducteurs du lumacaftor sur la P-gp. De plus, une étude clinique menée avec l'ivacaftor en monothérapie a montré que l'ivacaftor est un faible inhibiteur de la P-gp. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association

lumacaftor/ivacaftor avec des substrats de la P-gp (par exemple digoxine) peut modifier leur exposition systémique.

Substrats du CYP2B6 et du CYP2C

Les interactions avec les substrats du CYP2B6 et du CYP2C n'ont pas été étudiées *in vivo*. Des études *in vitro* semblent indiquer que le lumacaftor peut avoir un effet inducteur sur les isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19. Cependant, une inhibition du CYP2C8 et du CYP2C9 a également été observée *in vitro*. De plus, des études *in vitro* semblent indiquer que l'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor peut modifier (augmenter ou diminuer) l'exposition systémique des substrats du CYP2C8 et du CYP2C9, diminuer l'exposition systémique des substrats du CYP2C19 et diminuer de façon importante l'exposition systémique des substrats du CYP2B6.

Interactions potentielles de l'association lumacaftor/ivacaftor avec les transporteurs

Les études *in vitro* montrent que le lumacaftor est un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*). L'administration concomitante d'Orkambi avec des médicaments qui inhibent la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique de lumacaftor. Le lumacaftor inhibe les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3. Le lumacaftor et l'ivacaftor sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'Orkambi avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs OAT1/3 et BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Le lumacaftor et l'ivacaftor ne sont pas des inhibiteurs d'OATP1B1, d'OATP1B3 et des transporteurs de cations organiques (OCT) 1 et 2. L'ivacaftor n'est pas un inhibiteur d'OAT1 et d'OAT3.

Interactions établies et autres interactions potentiellement significatives

Le tableau 4 ci-dessous présente l'effet établi ou attendu de l'association lumacaftor/ivacaftor sur d'autres médicaments ou l'effet d'autres médicaments sur l'association lumacaftor/ivacaftor. Les données présentées dans le tableau 4 sont issues principalement des études *in vitro*. Les recommandations figurant dans la colonne intitulée « Commentaire clinique » du tableau 4 sont basées sur les études d'interactions, la pertinence clinique ou les interactions attendues en relation avec les voies d'élimination. Les interactions les plus cliniquement pertinentes sont présentées en premier.

**Tableau 4 : Interactions avérées et autres interactions significatives potentielles –
Recommandations posologiques en cas d'association du lumacaftor/ivacaftor avec
d'autres médicaments**

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Médicaments concomitants présentant les interactions cliniquement les plus pertinentes		
Anti-allergiques :		
montélukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montélukast liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8/2C9	Aucune adaptation de la dose de montélukast n'est nécessaire. Seule une surveillance clinique adaptée est préconisée en cas d'administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du montélukast, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
fexofénadine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ fexofénadine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une adaptation de la dose de fexofénadine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la fexofénadine.
Antibiotiques :		
clarithromycine, télithromycine	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur de la clarithromycine, la télithromycine sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas de mise en route d'un traitement par la clarithromycine ou la télithromycine chez des patients en cours de traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycine, télithromycine liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	La dose de lumacaftor/ivacaftor doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine en cas d'instauration du traitement par le lumacaftor/ivacaftor chez des patients en cours de traitement par la clarithromycine ou la télithromycine. L'utilisation d'un autre antibiotique, par exemple l'azithromycine, doit être envisagée. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de la clarithromycine et de la télithromycine, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
érythromycine	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur de l'érythromycine sur le CYP3A	Aucune adaptation de la posologie de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine.
	↓ érythromycine liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'utilisation d'un autre antibiotique, par exemple l'azithromycine, doit être envisagée. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de l'érythromycine, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Antiépileptiques :		
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur de ces antiépileptiques sur le CYP3A	
	↓ carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antiépileptiques n'est pas recommandée. Les expositions de l'ivacaftor et de l'antiépileptique peuvent être significativement diminuées, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de chacune des substances actives.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Antifongiques :		
itraconazole*, kétokonazole, posaconazole, voriconazole	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur de ces antifongiques sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par ces antifongiques chez des patients en cours de traitement par lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazole, kétoconazole, voriconazole liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	La dose de lumacaftor/ivacaftor doit être réduite à 1 comprimé par jour pendant la première semaine en cas d'instauration du traitement par le lumacaftor/ivacaftor chez des patients en cours de traitement par ces antifongiques.
	↓ posaconazole liée à l'effet inducteur du LUM sur les UGT	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antifongiques n'est pas recommandée. Si l'utilisation de ces médicaments est nécessaire, les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter l'apparition d'infections fongiques sous traitement. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition de ces antifongiques, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
fluconazole	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur du fluconazole sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fluconazole.
	↓ fluconazole liée à l'effet inducteur du LUM ; le fluconazole est éliminé essentiellement par excrétion rénale sous forme inchangée ; cependant, une légère diminution de l'exposition du fluconazole a été observée avec les inducteurs puissants.	Une dose plus élevée de fluconazole peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du fluconazole, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires :		
ibuprofène	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofène liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8/2C9	Une dose plus élevée d'ibuprofène peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition de l'ibuprofène, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Antimycobactériens :		
rifabutine, rifampicine*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur des antimycobactériens sur le CYP3A	
	↓ rifabutine liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antimycobactériens n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de lumacaftor/ivacaftor. Une dose plus élevée de rifabutine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de la rifabutine, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
	↔ rifampicine, rifapentine	
Benzodiazépines :		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces benzodiazépines n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique du midazolam et du triazolam, ce qui entraînera une diminution de leur efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs hormonaux :		
éthinyloestradiol, noréthistérone et autres progestatifs	↓ éthinyloestradiol, noréthistérone et autres progestatifs liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A et les UGT	Les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par dispositif implantable, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
Immunosuppresseurs :		
ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus (utilisés après une transplantation d'organe)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces immunosuppresseurs n'est pas recommandée. Le lumacaftor/ivacaftor diminuera l'exposition systémique de ces immunosuppresseurs, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité. L'utilisation du lumacaftor/ivacaftor chez des patients greffés n'a pas été étudiée.
Inhibiteurs de la pompe à protons :		
ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole	↔ LUM, IVA	
	↓ ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C19	Une dose plus élevée de ces inhibiteurs de la pompe à protons peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de ces inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
Produits de phytothérapie :		
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur du millepertuis sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec le millepertuis n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique de l'ivacaftor pouvant entraîner une diminution de l'efficacité du lumacaftor/ivacaftor.
Autres médicaments concomitants cliniquement pertinents		
Antiarythmiques :		

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
digoxine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ digoxine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et la dose doit être adaptée pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la digoxine.
Anticoagulants :		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ dabigatran liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une surveillance clinique appropriée est requise en cas d'administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Une adaptation de la dose de dabigatran peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique du dabigatran.
warfarine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ warfarine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel du LUM sur le CYP2C9	Le rapport normalisé international (INR) doit être surveillé si l'administration concomitante de warfarine et de lumacaftor/ivacaftor est nécessaire. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la warfarine.
Antidépresseurs :		
citalopram, escitalopram, sertraline	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertraline liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C19	Une dose plus élevée de ces antidépresseurs peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de ces antidépresseurs, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP2B6	Une dose plus élevée de bupropion peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du bupropion, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Corticoïdes systémiques :		
méthylprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA	
	↓ méthylprednisolone, prednisone liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	Une dose plus élevée de ces corticoïdes systémiques peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de la méthylprednisolone et de la prednisone, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
Antagonistes des récepteurs H₂ :		
ranitidine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ ranitidine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une adaptation de la dose de ranitidine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la ranitidine.
Antidiabétiques oraux :		
répaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ répaglinide liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8	Une dose plus élevée de répaglinide peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du répaglinide, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

Légende : ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de modification ; LUM = lumacaftor ; IVA = ivacaftor.

* Au vu des études cliniques d'interactions. Toutes les autres interactions présentées sont les interactions attendues.

Résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC)

Des cas de résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du THC ont été rapportés chez des patients recevant Orkambi. Une autre méthode de confirmation doit être envisagée pour vérifier les résultats.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation de l'association lumacaftor/ivacaftor chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Les études effectuées chez l'animal avec le lumacaftor et l'ivacaftor n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement et la reproduction, tandis que des effets ont été observés avec l'ivacaftor à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lumacaftor/ivacaftor pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie le traitement avec le lumacaftor/ivacaftor.

Allaitement

Des données limitées montrent une excrétion de l'ivacaftor et du lumacaftor dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement attendu pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du lumacaftor et/ou de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. Le lumacaftor n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles. L'ivacaftor a diminué la fertilité et les indices de performance de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ivacaftor, l'une des substances actives d'Orkambi, a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'ivacaftor peut provoquer des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8).

Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses pendant le traitement par Orkambi de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : dyspnée (14,0 %), diarrhée (11,0 %) et nausées (10,2 %).

id

Les effets indésirables graves étaient des événements hépatobiliaires, tels que : augmentations des transaminases (0,5 %), hépatite cholestatique (0,3 %) et encéphalopathie hépatique (0,1 %).%

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés dans les études de phase III contrôlées contre placebo de 24 semaines (études 809-103 et 809-104) menées chez des patients âgés de 12 ans et plus et dans l'étude contrôlée contre placebo de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-109), homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les effets indésirables observés avec l'ivacaftor en monothérapie sont également présentés dans le tableau 5. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la définition MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence de survenue indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et chez les patients traités par l'ivacaftor en monothérapie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite*
	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, rhinite
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses*
	Peu fréquent	Encéphalopathie hépatique [†]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Otalgie*, sensation anormale au niveau de l'oreille*, acouphènes*, hyperhémie du tympan*, trouble vestibulaire*
	Peu fréquent	Congestion de l'oreille*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Congestion nasale, dyspnée, toux productive, augmentation des expectorations
	Fréquent	Respiration anormale, douleur oropharyngée, congestion des sinus*, rhinorrhée, érythème pharyngé*, bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale*, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées
	Fréquent	Flatulences, vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentations des transaminases
	Peu fréquent	Hépatite cholestatique [‡]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie, masse au niveau du sein*
	Peu fréquent	Ménorragie, aménorrhée, polyménorrhée, inflammation du sein*, gynécomastie*, affection du mamelon*, douleur au niveau du mamelon*, oligoménorrhée
Investigations	Très fréquent	Contamination bactérienne de l'expectoration*
	Fréquent	Augmentation de la créatine kinase sanguine
	Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle

* Effets indésirables et fréquences observés chez les patients inclus dans les études cliniques menées avec l'ivacaftor en monothérapie.

[†] 1 patient sur 738.

[‡] 2 patients sur 738.

Les données de sécurité chez 1 029 patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* traités par le lumacaftor/ivacaftor pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires dans l'étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme (étude 809-105) étaient comparables à celles issues des études contrôlées contre placebo de 24 semaines (voir rubrique 5.1).

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables hépatobiliaires

Pendant les études 809-103 et 809-104, les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient $> 8 \times \text{LSN}$, $> 5 \times \text{LSN}$ et $> 3 \times \text{LSN}$ chez respectivement 0,8 %, 2,0 % et 5,2 % des patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et 0,5 %, 1,9 % et 5,1 % des patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 5,1 % chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et de 4,6 % chez les patients recevant le placebo. Sept patients qui recevaient le lumacaftor/ivacaftor ont présenté des effets indésirables hépatiques graves avec des transaminases élevées, associées pour 3 d'entre eux, à une augmentation de la bilirubine totale. Après l'arrêt du traitement par le lumacaftor/ivacaftor, le bilan hépatique est revenu à son état initial ou s'est nettement amélioré chez tous les patients (voir rubrique 4.4).

Parmi les sept patients présentant une cirrhose et/ou une hypertension portale préexistantes et qui recevaient le lumacaftor/ivacaftor dans les études de phase III contrôlées contre placebo, une détérioration de la fonction hépatique avec augmentation des ALAT, des ASAT, de la bilirubine et encéphalopathie hépatique a été observée chez un patient. L'événement est survenu dans les cinq jours suivant le début du traitement et les anomalies se sont résolues après l'arrêt du lumacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4).

Des cas de décompensation hépatique, y compris d'insuffisance hépatique d'issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale et qui étaient traités par l'association lumacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables respiratoires

Pendant les études 809-103 et 809-104, l'incidence d'effets indésirables respiratoires (tels que : gêne thoracique, dyspnée, bronchospasme et respiration anormale) était de 26,3 % chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et de 17,0 % chez les patients qui recevaient le placebo. La survenue de ces effets indésirables était plus fréquente chez les patients ayant un VEMS plus faible avant le traitement. Environ trois quarts des événements ont débuté au cours de la première semaine de traitement et ont régressé sans interruption du traitement chez la majorité des patients. Dans la majorité des cas, les effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée, sans gravité, et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une étude clinique de phase IIIb d'une durée de 24 semaines (étude 809-011 [partie B]), conduite en ouvert chez 46 patients âgés de 12 ans et plus et présentant une atteinte pulmonaire avancée définie par un VEMS < 40 % de la valeur théorique (VEMS moyen initial : 29,1 % exprimé en pourcentage de la valeur théorique) [valeurs extrêmes : 18,3 % à 42,0 %], l'incidence d'effets indésirables respiratoires était de 65,2 %. L'incidence était de 71,4 % dans le sous-groupe de 28 patients chez lesquels le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor avait été instauré à la dose entière (2 comprimés toutes les 12 heures) et de 55,6 % chez les 18 patients ayant commencé le traitement à une dose réduite (1 comprimé toutes les 12 heures pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines, puis augmentation jusqu'à la dose entière). Parmi les patients ayant commencé le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor à la dose entière, un patient a présenté un effet indésirable respiratoire grave, la dose a été réduite chez trois patients et le traitement a été arrêté chez trois autres. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables respiratoires graves, de réductions de dose ou d'arrêts du traitement chez les patients qui avaient commencé le traitement à la demi-dose (voir rubrique 4.4).

Troubles menstruels

Pendant les études 809-103 et 809-104, l'incidence de troubles menstruels (aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, règles irrégulières, métrorragie, oligoménorrhée et polyménorrhée) était de 9,9 % chez les patientes traitées par le lumacaftor/ivacaftor et de 1,7 % chez les patientes recevant le

placebo. Ces troubles menstruels sont survenus plus fréquemment dans le sous-groupe de patientes qui utilisaient des contraceptifs hormonaux (25,0 %) que chez celles qui n'en utilisaient pas (3,5 %) (voir rubrique 4.5). Dans la majorité des cas, ces effets ont été d'intensité légère ou modérée et sans gravité. Chez les patientes traitées par le lumacaftor/ivacaftor, ces effets indésirables se sont résolus dans environ deux tiers des cas et leur durée médiane était de 10 jours.

Augmentation de la pression artérielle

Au cours des études 809-103 et 809-104, des effets indésirables en relation avec une augmentation de la pression artérielle (hypertension, pression artérielle augmentée) ont été rapportés chez 0,9 % (7/738) des patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor mais pas chez les patients qui recevaient le placebo.

Chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor (valeurs initiales moyennes : systolique 114 mmHg et diastolique 69 mmHg), les augmentations maximales de la pression artérielle systolique moyenne et de la pression diastolique moyenne étaient respectivement de 3,1 mmHg et 1,8 mmHg par rapport aux valeurs moyennes à l'inclusion. Chez les patients qui recevaient le placebo (valeurs moyennes à l'inclusion : pression systolique 114 mmHg et pression diastolique 69 mmHg), les augmentations maximales de la pression artérielle systolique moyenne et de la pression diastolique moyenne étaient respectivement de 0,9 mmHg et 0,9 mmHg par rapport aux valeurs moyennes à l'inclusion.

Les pourcentages de patients présentant à deux reprises au moins une valeur de la pression artérielle systolique > 140 mmHg ou de la pression artérielle diastolique > 90 mmHg étaient respectivement de 3,4 % et 1,5 % chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor alors qu'elles étaient de respectivement de 1,6 % et 0,5 % des patients qui recevaient le placebo (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité du lumacaftor/ivacaftor ont été évaluées chez 46 enfants âgés de 1 à moins de 2 ans (étude 809-122), 60 enfants âgés de 2 à 5 ans (étude 809-115), 161 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans (études 809-011 et 809-109) et 194 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* et traités par le lumacaftor/ivacaftor dans les études cliniques. Les patients âgés de 12 à 17 ans étaient inclus dans les études 809-103 et 809-104.

Le profil de sécurité global chez ces patients pédiatriques est généralement similaire à celui observé chez les patients adultes. Peu d'effets indésirables d'intérêt particulier sont rapportés spécifiquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme issues d'une étude d'extension de 96 semaines (étude 809-116) menée chez 57 patients âgés de 2 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* concordaient globalement avec les données de l'étude précédente de 24 semaines menée chez des patients âgés de 2 à 5 ans (étude 809-115) et avec les données de sécurité observées chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans.

Les données de sécurité à long terme issues d'une étude d'extension de 96 semaines menée chez 239 patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (étude 809-110) concordaient globalement avec les données des études précédentes de 24 semaines menées chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-011 et étude 809-109).

Description de certains effets indésirables chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans

Effets indésirables hépatobiliaires

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez 58 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-011), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou

ASAT) étaient > 8 x LSN, > 5 x LSN et > 3 x LSN chez respectivement 5,3 %, 8,8 % et 19,3 % des patients. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale > 2 x LSN.

Le traitement par le lumacaftor/ivacaftor a été maintenu ou repris avec succès après une interruption chez tous les patients présentant des élévations des transaminases, à l'exception d'un patient chez lequel le traitement a été arrêté.

Au cours de l'étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines menée chez 204 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-109), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient > 8 x LSN, > 5 x LSN et > 3 x LSN chez respectivement 1,0 %, 4,9 % et 12,6 % des patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et chez 2,0 %, 3,0 % et 7,9 % des patients recevant le placebo. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale > 2 x LSN. Le traitement a été arrêté en raison d'élévations des transaminases chez deux patients du groupe lumacaftor/ivacaftor et chez deux patients du groupe placebo.

Effets indésirables respiratoires

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines (étude 809-011) menée chez 58 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (VEMS moyen de 91,4 % de la valeur théorique lors de l'inclusion), l'incidence d'effets indésirables respiratoires était de 6,9 % (4/58).

Au cours de l'étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines (étude 809-109) menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (VEMS moyen de 89,8 % de la valeur théorique lors de l'inclusion), l'incidence des effets indésirables respiratoires était de 18,4 % chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et de 12,9 % chez les patients recevant le placebo. Une diminution du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée en début de traitement lors des tests spirométriques successifs réalisés après administration de la dose. La variation absolue de la valeur du VEMS mesuré avant l'administration de la dose et 4 à 6 heures après était de -7,7 le jour 1 et de -1,3 le jour 15 chez les patients du groupe lumacaftor/ivacaftor. La diminution du VEMS observée après l'administration de la dose de traitement n'apparaissait plus à la semaine 16.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de lumacaftor/ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en la surveillance de l'état clinique et des fonctions vitales du patient.

Les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée ($\geq 5\%$) avec une dose supérieure à la dose thérapeutique comparativement à l'administration d'une dose thérapeutique étaient des céphalées, un rash généralisé et une augmentation des transaminases.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système respiratoire, Code ATC : R07AX30

Mécanisme d'action

La protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) est un canal chlorure présent à la surface des cellules épithéliales de nombreux organes. La mutation *F508del* affecte la protéine CFTR de différentes façons, principalement en entraînant un défaut de maturation (repliement incorrect) et de trafic intracellulaires qui diminue la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules. La petite quantité de protéines *F508del*-CFTR qui atteint la surface cellulaire présente une probabilité faible d'ouverture du canal (régulation défectueuse du canal). Le lumacaftor est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine *F508del*-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire. L'effet combiné du lumacaftor et de l'ivacaftor est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines *F508del*-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures. Les mécanismes exacts par lesquels le lumacaftor améliore la maturation et le transport intracellulaires de la protéine *F508del*-CFTR et par lesquels l'ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur la concentration en chlorure dans la sueur

Les variations du taux de chlorures dans la sueur en réponse au lumacaftor administré seul ou en association avec l'ivacaftor ont été évaluées dans une étude clinique de phase II en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus. Dans cette étude, 10 patients (homozygotes pour la mutation *F508del*-CFTR) ont été traités par le lumacaftor en monothérapie à la dose de 400 mg toutes les 12 heures pendant 28 jours, avec ensuite l'ajout d'ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures pendant une période supplémentaire de 28 jours ; 25 patients (homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del*) ont reçu le placebo. La différence entre le lumacaftor 400 mg toutes les 12 heures en monothérapie et le placebo, évaluée par la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 28 par rapport à la valeur initiale était statistiquement significative, avec une différence de -8,2 mmol/L (IC à 95 % : -14 ; -2). La différence entre l'association de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures et le placebo, évaluée par la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 56 par rapport à la valeur initiale était statistiquement significative, avec une différence de -11 mmol/L (IC à 95 % : -18 ; -4).

Dans l'étude 809-109 (voir Efficacité et sécurité cliniques) menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del*-CFTR, la différence entre la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur (moyenne des moindres carrés [MC]) mesuré dans le groupe traité par l'association et le groupe recevant le placebo à la semaine 24 était de -24,9 mmol/L (valeur P nominale < 0,0001). La différence entre la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur (moyenne des MC) mesuré dans le groupe traité par l'association et le groupe recevant le placebo au jour 15 et à la semaine 4 était de -20,8 mmol/L (IC à 95 % : -23,4 ; -18,2 ; valeur P nominale < 0,0001).

Variations du VEMS

Les variations du VEMS, exprimé en pourcentage de la valeur théorique, en réponse au lumacaftor administré seul ou en association avec l'ivacaftor ont également été évaluées dans l'étude de phase II en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus. La différence entre la variation absolue moyenne du VEMS en pourcentage de la

valeur théorique mesurée dans le groupe lumacaftor 400 mg administré seul toutes les 12 heures et dans le groupe placebo, était de -4,6 % (IC à 95 % : -9,6 ; 0,4) au jour 28 par rapport à la valeur initiale, de 4,2 % (IC à 95 % : -1,3 ; 9,7) au jour 56 par rapport à la valeur initiale et de 7,7 % (IC à 95 % : 2,6 ; 12,8 ; différence statistiquement significative) au jour 56 par rapport au jour 28 (après l'ajout de l'ivacaftor à la monothérapie par le lumacaftor).

Diminution de la fréquence cardiaque

Pendant les études de phase III contrôlées contre placebo de 24 semaines, une diminution maximale de la fréquence cardiaque moyenne de 6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale a été observée le jour 1 et le jour 15, 4 à 6 heures environ après l'administration. Après le jour 15, la fréquence cardiaque n'était pas contrôlée pendant la période suivant l'administration de la dose dans ces études. À partir de la semaine 4, la variation de la fréquence cardiaque moyenne mesurée avant administration de la dose était de 1 à 2 bpm en dessous de la valeur initiale chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Les pourcentages de patients ayant des valeurs de fréquence cardiaque < 50 bpm sous traitement étaient de 11 % chez ceux qui recevaient l'association lumacaftor/ivacaftor comparativement à 4,9 % chez ceux qui recevaient le placebo.

Électrophysiologie cardiaque

Il n'a pas été observé de modifications significatives de l'intervalle QTc ou de la pression artérielle dans un essai clinique évaluant spécifiquement l'effet sur l'intervalle QT de l'administration de lumacaftor 600 mg une fois par jour + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures et le lumacaftor 1 000 mg une fois par jour + ivacaftor 450 mg toutes les 12 heures.

Efficacité et sécurité cliniques

Études chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* a été évaluée dans deux études cliniques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez 1 108 patients cliniquement stables, dans lesquelles 737 patients ont été randomisés pour être traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Dans les deux études, les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir le lumacaftor 600 mg une fois par jour + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures, le lumacaftor 400 mg toutes les 12 heures + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures ou le placebo. Les patients ont pris le médicament expérimental avec un repas ou une collation contenant des graisses pendant 24 semaines, en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose (tels que : bronchodilatateurs, antibiotiques inhalés, dornase alfa et nébulisation de solution saline hypertonique). Les patients de ces études étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en aveugle.

L'étude 809-103 a évalué 549 patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 25,1 ans) ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection (VEMS moyen initial : 60,7 % de la valeur théorique [valeurs extrêmes : 31,1 % à 94,0 %]). L'étude 809-104 a évalué 559 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 25,0 ans) ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection (VEMS moyen initial : 60,5 % de la valeur théorique [valeurs extrêmes : 31,3 % à 99,8 %]). Les patients ayant des antécédents de colonisation par des agents pathogènes tels que *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou qui présentaient des anomalies de trois paramètres hépatiques ou plus (ALAT, ASAT, PA, GGT \geq 3 x LSN ou bilirubine totale \geq 2 x LSN) étaient exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient : la variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue de l'indice de masse corporel (IMC) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue du score du

domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, le pourcentage de patients obtenant une variation relative $\geq 5\%$ du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale et le nombre d'exacerbations pulmonaires (incluant celles nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie par voie intraveineuse) jusqu'à la semaine 24.

Dans les deux études, une amélioration statistiquement significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée dans le groupe traité par le lumacaftor/ivacaftor (voir le tableau 6). L'amélioration moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique est apparue rapidement (jour 15) et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Dans l'analyse regroupant les valeurs des études 809-103 et 809-104, la différence observée au jour 15 entre la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique, par rapport à la valeur initiale entre le groupe lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg administré toutes les 12 heures et le groupe placebo était de 2,51 % ($P < 0,0001$). Les améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, la sévérité de la maladie, le sexe et la région géographique. Les études de phase III du lumacaftor/ivacaftor ont inclus 81 patients ayant un VEMS $< 40\%$ de la valeur théorique lors de l'inclusion. La différence entre les traitements dans ce sous-groupe de patients a été comparable à celle observée chez les patients ayant un VEMS $\geq 40\%$ de la valeur théorique. Dans l'analyse regroupant les valeurs des études 809-103 et 809-104, la différence entre la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale observée dans le groupe lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg administré toutes les 12 heures et dans le groupe placebo était de 3,39 % ($P = 0,0382$) chez les patients ayant un VEMS $< 40\%$ de la valeur théorique et de 2,47 % ($P < 0,0001$) chez ceux qui avaient un VEMS $\geq 40\%$ de la valeur théorique.

Tableau 6 : Synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans l'étude 809-103 et l'étude 809-104*

		Étude 809-103		Étude 809-104		Données combinées (étude 809-103 et étude 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ttes les 12 h/ IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 369)
Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements	–	2,41 ($P = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($P = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($P < 0,0001$)
	Variation intragroupe	-0,73 ($P = 0,2168$)	1,68 ($P = 0,0051$)	-0,02 ($P = 0,9730$)	2,63 ($P < 0,0001$)	-0,39 ($P < 0,3494$)	2,16 ($P < 0,0001$)
Variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements	–	4,15 ($P = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($P = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($P < 0,0001$)
	Variation intragroupe	-0,85 ($P = 0,3934$)	3,3 ($P = 0,0011$)	0,16 ($P = 0,8793$)	4,85 ($P < 0,0001$)	-0,34 ($P = 0,6375$)	4,1 ($P < 0,0001$)

		Étude 809-103		Étude 809-104		Données combinées (étude 809-103 et étude 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ttes les 12 h/ IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 369)
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 (kg/m²)	Différence entre les traitements	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Variation intragroupe	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Variation intragroupe	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
Pourcentage de patients présentant une variation relative ≥ 5 % du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Nombre d'exacerba- tions pulmonaires jusqu'à la semaine 24	Nombre d'événement s (taux par période de 48 semaines)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rapport des taux	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Dans chaque étude, une procédure de tests hiérarchisés a été effectuée dans chaque groupe de traitement actif pour les critères d'évaluation principal et secondaires comparativement au placebo ; à chaque étape, une valeur de $P \leq 0,0250$ avec tous les tests antérieurs satisfaisant également ce seuil de significativité était requise pour établir la significativité statistique.

[†] Indique la significativité statistique établie par la procédure de tests hiérarchisés.

À la semaine 24, le pourcentage de patients qui restaient sans exacerbations pulmonaires était significativement plus élevé chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor que chez ceux qui recevaient le placebo. Dans l'analyse regroupant les deux études, le rapport des taux d'exacerbations jusqu'à la semaine 24 chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures ; n = 369) était de 0,61 ($P < 0,0001$), soit une réduction

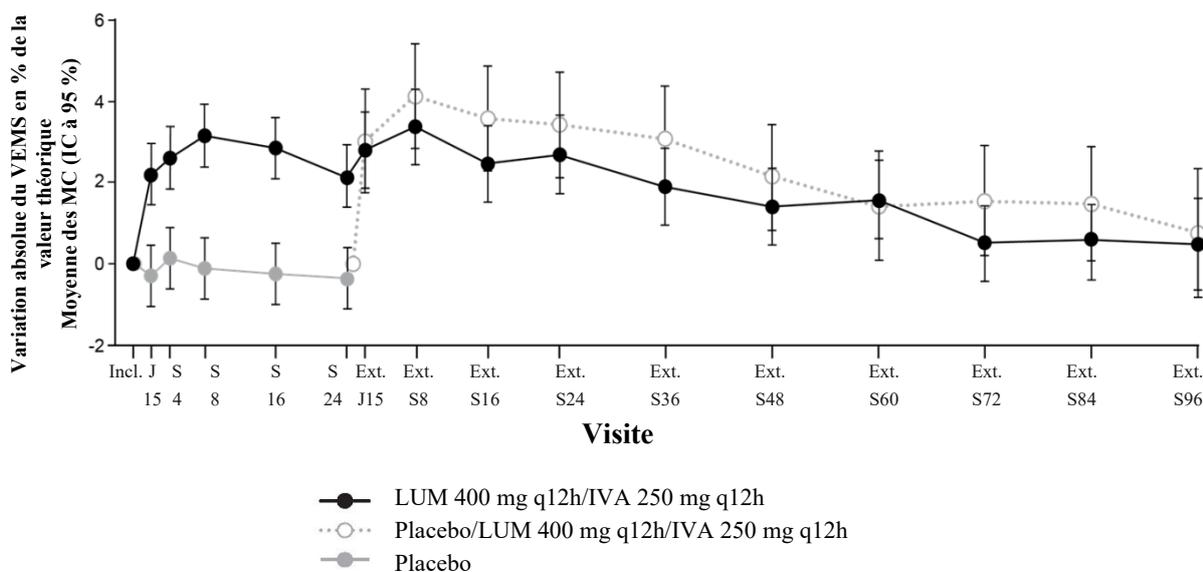
de 39 % par rapport au placebo. Le taux d'événements, annualisé à la semaine 48, était de 0,70 par an dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et de 1,14 par an dans le groupe placebo. Comparativement au placebo, le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a entraîné une diminution significative de 61 % du risque d'exacerbations nécessitant une hospitalisation (rapport des taux = 0,39, $P < 0,0001$; taux d'événements par période de 48 semaines : 0,17 dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 0,45 dans le groupe placebo) et une réduction de 56 % des exacerbations nécessitant une antibiothérapie par voie intraveineuse (rapport des taux = 0,44, $P < 0,0001$; taux d'événements par période de 48 semaines : 0,25 avec le lumacaftor/ivacaftor et 0,58 avec le placebo). Ces résultats n'ont pas été considérés comme statistiquement significatifs dans le cadre de la hiérarchisation de tests effectuée pour chaque étude.

Étude d'extension d'efficacité et de sécurité à long terme

L'étude 809-105 était une étude d'extension de phase III multicentrique, en groupes parallèles, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus ayant participé aux études 809-103 et 809-104. Cette étude d'extension avait pour objectif l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un traitement à long terme par l'association lumacaftor/ivacaftor. Sur les 1 108 patients ayant reçu un des traitements dans l'étude 809-103 ou l'étude 809-104, 1 029 patients (93 %) ont été traités dans l'étude 809-105 et ont reçu le traitement actif (lumacaftor 600 mg une fois par jour/ivacaftor 250 mg q12h ou lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires (c'est-à-dire jusqu'à 120 semaines au total). L'analyse principale d'efficacité de cette étude d'extension incluait les données jusqu'à la semaine 72 de l'étude 809-105, avec une analyse de sensibilité incluant les données jusqu'à la semaine 96 de cette étude.

Les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-103 ou 809-104 ont présenté un effet qui était maintenu par rapport à l'inclusion après 96 semaines supplémentaires dans l'étude 809-105. Chez les patients initialement traités par le placebo et chez qui le traitement actif était débuté, les variations observées par rapport à la valeur initiale étaient comparables à celles observées chez les patients initialement traités par l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-103 ou 809-104 (voir tableau 6). Les résultats de l'étude 809-105 sont présentés dans la figure 1 et le tableau 7.

Figure 1. Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale lors de chaque visite†



† Données des études 809-103, 809-104 et 809-105.

Tableau 7 : Effet à long terme de l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-105*

Valeur initiale et résultat	Relais du placebo au lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P
VEMS en pourcentage de la valeur théorique initial[‡]	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 134) 1,5 (0,2 ; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4 ; 1,5)	0,2806
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 75) 0,8 (-0,8 ; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7 ; 1,6)	0,4231
Variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 134) 2,6 (0,2 ; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3 ; 3,2)	0,1074
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 75) 1,1 (-1,7 ; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8 ; 3,3)	0,2372
IMC initial (kg/m²)[‡]	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (kg/m²)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 145) 0,62 (0,45 ; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56 ; 0,81)	< 0,0001
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 80) 0,76 (0,56 ; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96	< 0,0001

Valeur initiale et résultat	Relais du placebo au lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P
					(0,81 ; 1,11)	
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 135) 3,3 (0,7 ; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8 ; 7,5)	< 0,0001
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 81) 0,5 (-2,7 ; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3 ; 5,8)	0,0018

Valeur initiale et résultat	Relais du placebo au lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P
Nombre d'exacerbations pulmonaires (événements)** † ***						
Nombre d'événements par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,69 (0,56 ; 0,85)			0,65 (0,56 ; 0,75)	
Nombre d'événements nécessitant une hospitalisation par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,30 (0,22 ; 0,40)			0,24 (0,19 ; 0,29)	
Nombre d'événements nécessitant une antibiothérapie par voie IV par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,37 (0,29 ; 0,49)			0,32 (0,26 ; 0,38)	

* Au total, 82 % (421 des 516 patients éligibles) ont terminé la période de 72 semaines de cette étude ; 42 % ont terminé la période de 96 semaines. Dans la majorité des cas, les patients sont sortis de l'étude pour des raisons autres que des événements indésirables.

** Chez les patients qui avaient participé aux études 809-103 et 809-104 (groupe placebo → groupe lumacaftor/ivacaftor), la durée totale d'exposition allait jusqu'à 96 semaines. La présentation du groupe de dose lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h concorde avec la posologie recommandée.

*** Le taux d'événements par patient-année était annualisé à 48 semaines.

† Chez les patients qui avaient participé aux études 809-103 et 809-104 (groupe lumacaftor/ivacaftor → groupe lumacaftor/ivacaftor), la durée d'exposition totale allait jusqu'à 120 semaines. La posologie du groupe lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h correspond à la posologie recommandée.

‡ La valeur initiale pour le groupe de patients sous placebo puis traités par l'association lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h était la valeur à l'inclusion dans l'étude 809-105. La valeur initiale pour le groupe lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h était la valeur à l'inclusion dans les études 809-103 et 809-104.

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'étude 809-102 était une étude de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 125 patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique et qui étaient porteurs de la mutation *F508del* sur

un allèle, avec sur le second allèle une mutation susceptible d'entraîner l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor *in vitro*.

Les patients ont reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (n = 62) ou le placebo (n = 63) en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique au jour 56 par rapport à la valeur initiale. Par rapport au placebo, le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas entraîné d'amélioration significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique chez les patients atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (différence entre traitements : 0,60 [P = 0,5978]), ni d'améliorations significatives de l'IMC ou du poids (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'étude 809-109 était une étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines menée chez 204 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen : 8,8 ans). L'index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) des patients évalués dans cette étude était $\geq 7,5$ lors de la première visite de sélection (ICP_{2,5} moyen lors de l'inclusion = 10,28 [valeurs extrêmes : 6,55 à 16,38]) et le VEMS (exprimé en % de la valeur théorique) était ≥ 70 % (VEMS moyen lors de l'inclusion = 89,8 % [valeurs extrêmes : 48,6 à 119,6]). Les patients ont reçu l'association lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures (n = 103) ou le placebo (n = 101) en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Les patients qui présentaient des anomalies de deux paramètres hépatiques ou plus (ALAT, ASAT, PA, GGT ≥ 3 x LSN) ou des taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de bilirubine totale > 2 x LSN étaient exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation absolue de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Les principaux critères secondaires étaient la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 15, à la semaine 4 et à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques), la variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial. Ces résultats sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : Synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans l'étude 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg toutes les 12 h (n = 103)
Critère principal			
Variation absolue de l'index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale	Différence entre les traitements	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Variation intragroupe	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Principaux critères secondaires*			
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 (kg/m²)	Différence entre les traitements	–	0,11 (P = 0,2522)
	Variation intragroupe	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg toutes les 12 h (n = 103)
Critère principal			
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements	–	2,5 (P = 0,0628)
	Variation intragroupe	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* L'étude comportait les principaux critères secondaires et d'autres critères secondaires.

Le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était également évalué en tant qu'autre critère secondaire cliniquement significatif. Chez les patients du groupe lumacaftor/ivacaftor, la différence entre les traitements de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre l'inclusion et la semaine 24 était de 2,4 (P = 0,0182).

Des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus ayant participé à l'étude 809-011 ou à l'étude 809-109 ont été inclus dans une étude d'extension de phase III multicentrique (étude 809-110). Cette étude d'extension avait pour objectif l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un traitement à long terme par l'association lumacaftor/ivacaftor. Sur les 262 patients ayant reçu un des traitements dans l'étude 809-011 ou l'étude 809-109, 239 patients (91 %) ont été traités et ont reçu le traitement actif (lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h chez ceux âgés de 6 à moins de 12 ans ; lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h chez ceux âgés de 12 ans et plus) dans cette étude d'extension pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires (soit une durée de traitement allant jusqu'à 120 semaines au total) (voir rubrique 4.8). Les résultats des critères d'efficacité secondaires et les taux d'exacerbations pulmonaires par patient-année sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Effet à long terme de l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-110

	Relais du placebo par lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Valeur initiale et résultat	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)
	n = 101		n = 128	
ICP_{2,5} initial_‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Variation absolue de l'ICP_{2,5} par rapport à la valeur initiale				
		(n = 69) -0,86 (-1,33 ; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25 ; -0,45)
Semaine 96 de l'étude d'extension	n = 101		n = 161	
IMC initial (kg/m²)_‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	

	Relais du placebo par lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Valeur initiale et résultat	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (kg/m²)				
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 83) 2,04 (1,77 ; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56 ; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)‡	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R (points)				
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 65) 6,6 (3,1 ; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8 ; 10,0)
Nombre d'exacerbations pulmonaires (événements) (populations FAS et ROS de l'étude 809-109)†				
Nombre d'événements par patient-année (IC à 95 %)		n = 96 0,30 (0,21 ; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33 ; 0,61)

* Patients ayant reçu le placebo dans l'étude 809-109 (n = 96) et ayant permuté pour recevoir le traitement actif par LUM/IVA dans l'étude d'extension (P-L/I). Patients ayant reçu l'association LUM/IVA dans l'une des études précédentes [étude 809-011 (n = 49) ou étude 809-109 (n = 94)] et ayant poursuivi le traitement actif par LUM/IVA dans l'étude d'extension (L/I-L/I).

‡ Pour les deux groupes (P-L/I et L/I-L/I), la valeur initiale était la valeur à l'inclusion dans l'étude 809-011 ou l'étude 809-109 (étude parent) et le nombre n correspondant désigne la population analysée dans l'étude parent.

** Cent dix-sept (117) patients du groupe L/I-L/I et 96 patients du groupe P-L/I ont été inclus dans la sous-étude de l'ICP.

† La population FAS (*full analysis set* - population complète d'analyse) (n = 103) est composée des patients ayant reçu l'association L/I dans l'étude 809-109 et dans l'étude 809-110, évalués pendant la période d'étude cumulée de traitement par L/I ; la population ROS (*rollover set* - population ayant permuté) (n = 96) est composée des patients ayant reçu le placebo dans l'étude 809-109 et l'association L/I dans l'étude 809-110, évalués pendant la période d'étude en cours de l'étude 809-110.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Orkambi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) de lumacaftor est environ 2 fois plus élevée chez les volontaires sains adultes que chez les patients atteints de mucoviscidose. L'exposition systémique de l'ivacaftor est similaire chez les volontaires sains adultes et les patients atteints de mucoviscidose. Après administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du lumacaftor et de l'ivacaftor chez les volontaires sains étaient généralement atteintes en

7 jours environ, avec un taux d'accumulation d'environ 1,9 pour le lumacaftor. L'exposition de l'ivacaftor à l'état d'équilibre est plus faible que l'exposition au jour 1 en raison de l'effet d'induction du CYP3A par le lumacaftor (voir rubrique 4.5).

Après administration orale de l'association lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures avec un repas, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de l'ASC_{0-12h} et de la C_{max} étaient respectivement de 198 (écart-type, ET : ± 64,8) µg·h/mL et 25,0 (ET : ± 7,96) µg/mL pour le lumacaftor et de 3,66 (± 2,25) µg·h/mL et 0,602 (± 0,304) µg/mL pour l'ivacaftor. Après administration orale d'ivacaftor seul à la dose de 150 mg toutes les 12 heures avec un repas, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de l'ASC_{0-12h} et de la C_{max} étaient respectivement de 9,08 µg/mL (ET : ± 3,20) et 1,12 (ET : ± 0,319) µg·h/mL.

Absorption

Après administrations orales répétées de lumacaftor, l'exposition du lumacaftor augmentait généralement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 50 mg à 1 000 mg administrées toutes les 24 heures. L'exposition du lumacaftor était environ 2 fois plus élevée en cas d'administration avec un repas contenant des graisses par rapport à l'administration à jeun. Le T_{max} médian du lumacaftor administré avec un repas est d'environ 4,0 heures (valeurs extrêmes : 2,0 ; 9,0).

Après administrations orales répétées d'ivacaftor en association avec le lumacaftor, l'exposition systémique de l'ivacaftor augmentait généralement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 150 mg toutes les 12 heures à 250 mg toutes les 12 heures. Chez des volontaires sains, l'exposition systémique de l'ivacaftor administré en association avec le lumacaftor était environ 3 fois plus élevée en cas d'administration avec un repas contenant des graisses. Par conséquent, le lumacaftor/ivacaftor doit être administré avec un repas ou une collation contenant des graisses. Le T_{max} médian de l'ivacaftor administré avec un repas est d'environ 4,0 heures (valeurs extrêmes : 2,0 ; 6,0).

Distribution

Le lumacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'albumine. Après administration orale d'une dose de 400 mg toutes les 12 heures avec un repas chez des patients atteints de mucoviscidose, les volumes apparents de distribution typiques dans les compartiments central et périphérique ont été estimés à 23,5 litres (coefficient de variation, CV : 48,7 %) et 33,3 litres (CV : 30,5 %) respectivement.

L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine. Après administration orale d'ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures en association avec le lumacaftor, les volumes apparents de distribution dans les compartiments central et périphérique ont été estimés à respectivement 95,0 litres (CV : 53,9 %) et 201 litres (CV : 26,6 %).

Les études *in vitro* indiquent que le lumacaftor est un substrat de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).

Biotransformation

Le lumacaftor n'est pas fortement métabolisé chez l'homme, la majeure partie étant éliminée sous forme inchangée dans les fèces. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le lumacaftor est métabolisé principalement par oxydation et glucuroconjugaison.

L'ivacaftor est fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'ivacaftor est métabolisé principalement par le CYP3A. M1 et M6 sont les deux principaux métabolites de l'ivacaftor chez l'homme. L'activité de M1 correspond à un sixième environ de celle de l'ivacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité de M6 correspond à moins d'un cinquantième de celle de l'ivacaftor et ce métabolite n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

Élimination

Après administration orale de lumacaftor, la majorité de la dose (51 %) a été éliminée dans les fèces sous forme inchangée. L'excrétion urinaire de lumacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente est d'environ 26 heures. La clairance apparente (Cl/F) du lumacaftor a été estimée à 2,38 L/h (29,4 %) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Après administration orale d'ivacaftor seul, la majorité de la dose (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. Chez les volontaires sains, la demi-vie de l'ivacaftor administré avec le lumacaftor est d'environ 9 heures. La Cl/F de l'ivacaftor administré en association avec le lumacaftor a été estimée à 25,1 L/h (CV : ± 40,5 %) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de l'association lumacaftor/ivacaftor pendant 10 jours, l'exposition systémique était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B, score de 7 à 9) comparativement aux volontaires sains appariés sur les critères démographiques (augmentation d'environ 50 % pour l'ASC_{0-12 h} et d'environ 30 % pour la C_{max}). L'effet de l'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A, score de 5 à 6) sur la pharmacocinétique du lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor n'a pas été étudié, mais l'augmentation de l'exposition systémique ne devrait pas dépasser 50 %.

Il n'a pas été mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, score de 10 à 15), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale

Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques avec l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale. Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec le lumacaftor administré seul, l'élimination urinaire du lumacaftor et de ses métabolites était minimale (seulement 8,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les urines, avec 0,18 % sous forme de lumacaftor inchangé). Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec l'ivacaftor administré seul, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minimale (seulement 6,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les urines). Une analyse pharmacocinétique de population en fonction de la clairance de la créatinine ne montre pas de tendance chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été évaluées.

Sexe

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique du lumacaftor a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population à partir des données issues des études cliniques du lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor. Les résultats n'indiquent pas de différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor ou de l'ivacaftor entre les patients de sexe masculin et féminin. Aucune adaptation de la posologie en fonction du sexe n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Selon les analyses (PK) de population présentées dans le tableau 10 ci-dessous, les expositions systémiques sont similaires chez les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 10 : Exposition systémique moyenne (ET) du lumacaftor et de l'ivacaftor, par tranche d'âge

Tranche d'âge	Dose	ASC _{ss} moyenne (ET) du lumacaftor (µg·h/mL)	ASC _{ss} moyenne (ET) de l'ivacaftor (µg·h/mL)
Patients âgés de 6 à moins de 12 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)

5.3 Données de sécurité préclinique

Lumacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer le potentiel phototoxique du lumacaftor ; cependant, l'évaluation des données précliniques et cliniques disponibles ne semble pas indiquer de phototoxicité.

Ivacaftor

Dans les études en administrations réitérées, des effets ont été observés chez l'animal uniquement avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures (> 25, > 35 et > 45 fois plus élevées chez la souris, le chien et le rat respectivement) à l'exposition maximale de l'ivacaftor observée chez l'homme après administration d'Orkambi, et sont donc considérées comme ayant peu de signification clinique. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pharmacologie de sécurité

L'ivacaftor a exercé un effet inhibiteur concentration-dépendant sur les courants des canaux hERG (*human ether-à-go-go related gene*) avec une CI₁₅ de 5,5 µM, comparativement à la C_{max} (1,5 µM) de l'ivacaftor observée à la dose thérapeutique de lumacaftor/ivacaftor. Cependant, aucun allongement de l'espace QT induit par l'ivacaftor n'a été observé lors de l'étude de télémétrie chez le chien à des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ou lors de mesures électrocardiographiques (ECG) dans les études à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 1 an à la dose de 60 mg/kg/jour chez le chien (C_{max} après 365 jours = 36,2 à 47,6 µM). L'ivacaftor a entraîné une augmentation dose-dépendante, mais transitoire, des paramètres de la pression artérielle chez le chien à des doses orales uniques allant jusqu'à 60 mg/kg (voir rubrique 5.1).

Gestation et fertilité

L'ivacaftor n'a pas été tératogène après administration orale à des rates et lapines gravides pendant la période d'organogenèse du développement fœtal, à des doses correspondant respectivement à 7 fois (exposition de l'ivacaftor et de ses métabolites) et 46 fois environ l'exposition de l'ivacaftor chez

l'homme à la dose thérapeutique de lumacaftor/ivacaftor. Aux doses maternotoxiques chez la rate, l'ivacaftor a entraîné des réductions du poids des fœtus, une augmentation de l'incidence de syndromes de la côte cervicale, d'hypoplasie costale, de côtes ondulées et d'irrégularités du sternum, y compris des fusions. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

L'ivacaftor a altéré la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles à la dose de 200 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 11 et 7 fois respectivement les expositions obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, composant d'Orkambi, d'après les ASC totales d'ivacaftor et de ses métabolites, extrapolées à partir des expositions au jour 90 à la dose de 150 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité à doses répétées de 6 mois et des expositions au 17^e jour de gestation dans l'étude pilote du développement embryonnaire et fœtal menées dans cette espèce), lorsque les mères étaient traitées avant la gestation et au cours des premiers stades de celle-ci. Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle et sur les indices de performance de reproduction n'a été observé aux doses \leq 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 8 et 5 fois respectivement celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, composant d'Orkambi, d'après les ASC totales d'ivacaftor et de ses métabolites, extrapolées à partir des expositions au jour 90 à la dose de 100 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité à doses répétées de 6 mois et des expositions au 17^e jour de gestation dans l'étude du développement embryonnaire et fœtal menées dans cette espèce). Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

Développement périnatal et postnatal

L'ivacaftor n'a pas provoqué d'anomalies du développement dans les portées de rates gravides recevant des doses orales de 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 4 fois les expositions obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, un des composants d'Orkambi, selon les ASC totales de l'ivacaftor et de ses métabolites) pendant toute la durée de la gestation jusqu'à la parturition et le sevrage. Les doses supérieures à 100 mg/kg/jour ont entraîné des taux de survie et des indices de lactation qui étaient respectivement de 92 % et 98 % des valeurs observées chez les animaux témoins, ainsi qu'une réduction du poids des petits.

Animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez des rats juvéniles ayant reçu l'ivacaftor à des doses représentant 0,32 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites après administration d'ivacaftor en association avec le lumacaftor sous forme d'Orkambi. Il n'a pas été observé de cataractes chez les fœtus de rates traitées pendant la période d'organogenèse du développement fœtal, chez les petits exposés dans une certaine mesure par l'intermédiaire du lait avant le sevrage ni dans les études de toxicologie après administration répétée d'ivacaftor. La pertinence éventuelle de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Lumacaftor et ivacaftor

Les études de toxicologie en administration répétée impliquant l'administration concomitante de lumacaftor et d'ivacaftor n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en termes de potentiel de toxicités additives et/ou synergiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose

Povidone (K30)
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Acide carminique (E120)
Laque aluminique bleu brillant FCF (E133)
Laque aluminique d'indigotine (E132)

Encre d'impression

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Solution concentrée d'ammoniaque

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

3 ans

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/polychlorure de vinyle (PVC) avec pellicule en aluminium sur support papier.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Conditionnement de 112 (4 boîtes de 28) comprimés pelliculés.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Conditionnement multiple de 112 (4 boîtes de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 75 mg de lumacaftor et 94 mg d'ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés

Granulés de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orkambi granulés est indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription d'Orkambi est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de la mutation *F508del* sur les deux allèles du gène *CFTR*.

Posologie

Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les patients âgés d'un an et plus

Âge	Poids	Dosage	Dose (toutes les 12 heures)	
			Matin	Soir
1 à moins de 2 ans	7 kg à < 9 kg	lumacaftor 75mg/ivacaftor 94 mg	1 sachet	1 sachet
	9 kg à < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 sachet	1 sachet
2 à 5 ans	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 sachet	1 sachet
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 sachet	1 sachet
6 ans et plus	Voir le RCP d'Orkambi comprimés pour des informations supplémentaires			

Le traitement peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Ce médicament doit être pris avec des aliments contenant des graisses. Les granulés doivent être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses (voir rubrique 5.2).

Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, la dose prévue doit être prise avec un repas ou une collation contenant des graisses. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par des inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par Orkambi. Cependant, en cas d'instauration du traitement chez des patients traités par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie doit être réduite à un sachet un jour sur deux pendant la première semaine de traitement afin que l'effet d'induction du lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Instauration du traitement chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A

Âge	Poids	Dosage	1 ^{re} semaine de traitement	À partir de la 2 ^e semaine
1 à moins de 2 ans	7 kg à < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 sachet un jour sur deux, c'est-à-dire les jours 1, 3, 5, 7	À partir du jour 8, le traitement doit être administré à la dose quotidienne recommandée
	9 kg à < 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
2 à 5 ans	< 14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
6 ans et plus	Voir le RCP d'Orkambi comprimés pour des informations supplémentaires			

Si le traitement est interrompu pendant plus d'une semaine puis repris pendant un traitement en cours par des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose doit être à nouveau réduite à un sachet un jour sur deux pendant la première semaine suivant la reprise du traitement (voir le tableau 2). Après cette période, le traitement sera poursuivi à la dose quotidienne recommandée (voir rubrique 4.5).

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A). En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B), une réduction de la posologie est recommandée. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de ce médicament en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, Orkambi doit être utilisé avec précaution à une dose réduite, après évaluation du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Pour les adaptations de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, voir le tableau 3.

Tableau 3 : Recommandations pour les adaptations de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère

Âge	Poids	Dosage	Modérée (Child-Pugh classe B)		Sévère (Child-Pugh classe C)	
			Matin	Soir	Matin	Soir
1 à moins de 2 ans	7 kg à < 9 kg	lumacaftor 75 mg/ ivacaftor 94 mg	1 sachet de granulés par jour	1 sachet de granulés un jour sur deux	1 sachet de granulés par jour ou moins fréquemment*	Pas de prise
	9 kg à < 14 kg	lumacaftor 100 mg /ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg /ivacaftor 188 mg				
2 à 5 ans	< 14 kg	lumacaftor 100 mg /ivacaftor 125 mg				
	≥ 14 kg	lumacaftor 150 mg/ ivacaftor 188 mg				

* L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Orkambi chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être entièrement mélangé avec une cuillère à café (5 mL) d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge de l'enfant et ingéré en totalité. Les aliments semi-liquides ou les liquides sont par exemple les compotes de fruits, les purées de légumes, les yaourts aromatisés, l'eau, le lait, le lait maternel, le lait infantile ou le jus de fruit. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Une fois mélangé, le produit est stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

Le lumacaftor/ivacaftor n'est pas efficace chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation *F508del* sur un seul allèle avec, sur le second allèle, une mutation susceptible d'entraîner l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor *in vitro* (voir rubrique 5.1).

Patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR*

L'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas été étudiée chez les patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* sur un allèle, avec ou sans la mutation *F508del* sur l'autre allèle. L'exposition systémique de l'ivacaftor étant significativement diminuée lorsque celui-ci est administré en association avec le lumacaftor, l'association lumacaftor/ivacaftor ne doit pas être utilisée chez ces patients.

Effets indésirables respiratoires

Les effets indésirables respiratoires (tels que : gêne thoracique, dyspnée, bronchospasme et respiration anormale) ont été plus fréquents en début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor. Des événements respiratoires graves, pouvant entraîner l'arrêt du traitement, ont été observés plus fréquemment chez les patients ayant un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) < 40 % de la valeur théorique. L'expérience clinique chez ces patients est limitée et une surveillance supplémentaire de ces patients est recommandée en début de traitement (voir rubrique 4.8). Une diminution transitoire du VEMS a également été observée chez certains patients au début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor. En l'absence de données, l'instauration du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une exacerbation pulmonaire n'est pas recommandée.

Effet sur la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle a été observée chez certains patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. La pression artérielle doit être surveillée régulièrement chez tous les patients pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Patients présentant une atteinte hépatique avancée

Les patients atteints de mucoviscidose peuvent présenter des anomalies de la fonction hépatique, avec éventuellement une atteinte hépatique avancée. Une détérioration de la fonction hépatique a été rapportée chez des patients présentant une atteinte hépatique avancée. Des cas de décompensation hépatique, y compris d'insuffisance hépatique d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale et traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Chez ces patients, l'association lumacaftor/ivacaftor doit être utilisée avec précaution, et seulement si le bénéfice attendu du traitement surpasse le risque encouru. La dose doit être réduite et une surveillance étroite est requise après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Effets indésirables hépatobiliaires

Une augmentation des transaminases hépatiques, associée dans certains cas à une augmentation de la bilirubine totale, a été rapportée fréquemment chez des patients atteints de mucoviscidose recevant l'association lumacaftor/ivacaftor. Des augmentations des transaminases ont été observées plus

fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les patients adultes (voir rubrique 4.8). Dans les cohortes pédiatriques de patients de différents âges, des augmentations des transaminases ont été observées plus fréquemment chez les patients âgés de 2 à 5 ans que chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans (voir rubrique 4.8).

Le risque d'atteinte hépatique liée au traitement ne pouvant être exclu, il est recommandé de réaliser un bilan biologique hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant le début du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, tous les trois mois pendant la première année de traitement puis une fois par an. Chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des ALAT, des ASAT ou de la bilirubine, une surveillance plus fréquente doit être envisagée.

En cas d'augmentation significative des ALAT ou des ASAT, avec ou sans augmentation de la bilirubine (ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou ALAT ou ASAT > 3 x LSN avec bilirubine > 2 x LSN et/ou ictère clinique), le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à normalisation. Des investigations approfondies des causes possibles doivent être réalisées et les patients doivent être étroitement suivis afin qu'une progression clinique puisse être détectée. La décision d'une éventuelle reprise du traitement devra tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dépression

Des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide), apparaissant généralement au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité d'être attentifs à l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

Interactions avec d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'association avec des substrats du CYP3A à forte affinité ou ayant une marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par des dispositifs implantables, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration concomitante avec Orkambi (voir rubrique 4.5).

Inducteurs puissants du CYP3A

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A (par exemple rifampicine, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée en cas d'utilisation du lumacaftor/ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Cataractes

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et par l'ivacaftor en monothérapie. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (tels que : une

corticothérapie, une exposition à des rayonnements), l'imputabilité de l'ivacaftor ne peut être formellement exclu (voir rubrique 5.3). Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés chez les patients pédiatriques recevant un traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor.

Patients greffés

L'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas été étudiée chez les patients greffés. En l'absence de données, son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Compte tenu de l'exposition systémique et des doses préconisées, le risque d'interactions est considéré comme similaire pour tous les dosages et formes pharmaceutiques.

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A lorsqu'il est administré en monothérapie. D'autres médicaments administrés de façon concomitante peuvent avoir des effets sur l'association lumacaftor/ivacaftor et vice-versa.

Effets potentiels d'autres médicaments sur l'association lumacaftor/ivacaftor

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique du lumacaftor, mais a augmenté de 4,3 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor. Du fait de l'effet inducteur du lumacaftor sur le CYP3A, l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A ne devrait pas entraîner d'exposition systémique plus élevée de l'ivacaftor comparativement à celle obtenue lorsque l'ivacaftor est administré sans lumacaftor et à la dose recommandée en monothérapie de 150 mg toutes les 12 heures.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lors de la mise en route d'un traitement par des médicaments inhibiteurs du CYP3A chez les patients en cours de traitement par Orkambi. Cependant, en cas d'instauration du traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor chez des patients recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A, la posologie de Orkambi doit être adaptée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'utilisation d'inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, n'a eu qu'un effet minimal sur l'exposition systémique du lumacaftor, mais l'aire sous la courbe (ASC) de l'ivacaftor a diminué de 57 %. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en cas d'utilisation avec des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A.

Effets potentiels du lumacaftor/ivacaftor sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

Le lumacaftor est un inducteur puissant du CYP3A. L'ivacaftor est un faible inhibiteur du CYP3A lorsqu'il est administré en monothérapie. Un effet inducteur puissant sur le CYP3A est attendu avec l'association lumacaftor/ivacaftor. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec des substrats du CYP3A peut diminuer leur exposition systémique (voir rubrique 4.4).

Substrats de la P-gp

Des études *in vitro* ont mis en évidence des effets à la fois inhibiteurs et inducteurs du lumacaftor sur la P-gp. De plus, une étude clinique menée avec l'ivacaftor en monothérapie a montré que l'ivacaftor est un faible inhibiteur de la P-gp. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor avec des substrats de la P-gp (par exemple digoxine) peut modifier leur exposition systémique.

Substrats du CYP2B6 et du CYP2C

Les interactions avec les substrats du CYP2B6 et du CYP2C n'ont pas été étudiées *in vivo*. Des études *in vitro* semblent indiquer que le lumacaftor peut avoir un effet inducteur sur les isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19. Cependant, une inhibition du CYP2C8 et du CYP2C9 a également été observée *in vitro*. De plus, des études *in vitro* semblent indiquer que l'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, l'administration concomitante de l'association lumacaftor/ivacaftor peut modifier (augmenter ou diminuer) l'exposition systémique des substrats du CYP2C8 et du CYP2C9, diminuer l'exposition systémique des substrats du CYP2C19 et diminuer de façon importante l'exposition systémique des substrats du CYP2B6.

Interactions potentielles de l'association lumacaftor/ivacaftor avec les transporteurs

Les études *in vitro* montrent que le lumacaftor est un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*). L'administration concomitante d'Orkambi avec des médicaments qui inhibent la BCRP peut augmenter la concentration plasmatique de lumacaftor. Le lumacaftor inhibe les transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3. Le lumacaftor et l'ivacaftor sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'Orkambi avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs OAT1/3 et BCRP peut augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. Le lumacaftor et l'ivacaftor ne sont pas des inhibiteurs d'OATP1B1, d'OATP1B3 et des transporteurs de cations organiques (OCT) 1 et 2. L'ivacaftor n'est pas un inhibiteur d'OAT1 et d'OAT3.

Interactions établies et autres interactions potentiellement significatives

Le tableau 4 ci-dessous présente l'effet établi ou attendu de l'association lumacaftor/ivacaftor sur d'autres médicaments ou l'effet d'autres médicaments sur l'association lumacaftor/ivacaftor. Les données présentées dans le tableau 4 sont issues principalement des études *in vitro*. Les recommandations figurant dans la colonne intitulée « Commentaire clinique » du tableau 4 sont basées sur les études d'interactions, la pertinence clinique ou les interactions attendues en relation avec les voies d'élimination. Les interactions les plus cliniquement pertinentes sont présentées en premier.

**Tableau 4 : Interactions avérées et autres interactions significatives potentielles –
Recommandations posologiques en cas d’association du lumacaftor/ivacaftor avec
d’autres médicaments**

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Médicaments concomitants présentant les interactions cliniquement les plus pertinentes		
Anti-allergiques :		
montélukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montélukast liée à l’effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8/2C9	Aucune adaptation de la dose de montélukast n’est nécessaire. Seule une surveillance clinique adaptée est préconisée en cas d’administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l’exposition systémique du montélukast, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
fexofénadine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ fexofénadine liée à l’effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une adaptation de la dose de fexofénadine peut être nécessaire pour obtenir l’effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l’exposition systémique de la fexofénadine.
Antibiotiques :		
clarithromycine, télithromycine	↔ LUM ↑ IVA liée à l’effet inhibiteur de la clarithromycine, la télithromycine sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n’est nécessaire en cas de mise en route d’un traitement par la clarithromycine ou la télithromycine chez des patients en cours de traitement par l’association lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycine, télithromycine liée à l’effet inducteur du LUM sur le CYP3A	La dose de lumacaftor/ivacaftor doit être réduite à 1 sachet un jour sur deux pendant la première semaine en cas d’instauration du traitement par le lumacaftor/ivacaftor chez des patients en cours de traitement par la clarithromycine ou la télithromycine. L’utilisation d’un autre antibiotique, par exemple l’azithromycine, doit être envisagée. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l’exposition systémique de la clarithromycine et de la télithromycine, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
érythromycine	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur de l'érythromycine sur le CYP3A	Aucune adaptation de la posologie de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine.
	↓ érythromycine liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'utilisation d'un autre antibiotique, par exemple l'azithromycine, doit être envisagée. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de l'érythromycine, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Antiépileptiques :		
carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur de ces antiépileptiques sur le CYP3A	
	↓ carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antiépileptiques n'est pas recommandée. Les expositions de l'ivacaftor et de l'antiépileptique peuvent être significativement diminuées, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de chacune des substances actives.
Antifongiques :		
itraconazole*, kétoconazole, posaconazole, voriconazole	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur de ces antifongiques sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'instauration d'un traitement par ces antifongiques chez des patients en cours de traitement par lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazole, kétoconazole, voriconazole liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	La dose de lumacaftor/ivacaftor doit être réduite à 1 sachet un jour sur deux pendant la première semaine en cas d'instauration du traitement par le lumacaftor/ivacaftor chez des patients en cours de traitement par ces antifongiques.
	↓ posaconazole liée à l'effet inducteur du LUM sur les UGT	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antifongiques n'est pas recommandée. Si l'utilisation de ces médicaments est nécessaire, les patients doivent être surveillés étroitement afin de détecter l'apparition d'infections fongiques sous traitement. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition de ces antifongiques, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
fluconazole	↔ LUM ↑ IVA liée à l'effet inhibiteur du fluconazole sur le CYP3A	Aucune adaptation de la dose de lumacaftor/ivacaftor n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec le fluconazole.
	↓ fluconazole liée à l'effet inducteur du LUM ; le fluconazole est éliminé essentiellement par excrétion rénale sous forme inchangée ; cependant, une légère diminution de l'exposition du fluconazole a été observée avec les inducteurs puissants.	Une dose plus élevée de fluconazole peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du fluconazole, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Anti-inflammatoires :		
ibuprofène	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofène liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8/2C9	Une dose plus élevée d'ibuprofène peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition de l'ibuprofène, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Antimycobactériens :		
rifabutine, rifampicine*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur des antimycobactériens sur le CYP3A	
	↓ rifabutine liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces antimycobactériens n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de lumacaftor/ivacaftor. Une dose plus élevée de rifabutine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de la rifabutine, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
	↔ rifampicine, rifapentine	

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Benzodiazépines :		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces benzodiazépines n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique du midazolam et du triazolam, ce qui entraînera une diminution de leur efficacité.
Contraceptifs hormonaux :		
éthinyloestradiol, noréthistérone et autres progestatifs	↓ éthinyloestradiol, noréthistérone et autres progestatifs liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A et les UGT	Les contraceptifs hormonaux, qu'ils soient administrés par voie orale, injectable, transdermique ou par dispositif implantable, ne doivent pas être considérés comme une méthode de contraception efficace en cas d'administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique des contraceptifs hormonaux, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
Immunosuppresseurs :		
ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus (utilisés après une transplantation d'organe)	↔ LUM, IVA	
	↓ ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec ces immunosuppresseurs n'est pas recommandée. Le lumacaftor/ivacaftor diminuera l'exposition systémique de ces immunosuppresseurs, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité. L'utilisation du lumacaftor/ivacaftor chez des patients greffés n'a pas été étudiée.
Inhibiteurs de la pompe à protons :		
ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole	↔ LUM, IVA	
	↓ ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C19	Une dose plus élevée de ces inhibiteurs de la pompe à protons peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de ces inhibiteurs de la pompe à protons, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Produits de phytothérapie :		
millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA liée à l'effet inducteur du millepertuis sur le CYP3A	L'administration concomitante de lumacaftor/ivacaftor avec le millepertuis n'est pas recommandée. Diminution de l'exposition systémique de l'ivacaftor pouvant entraîner une diminution de l'efficacité du lumacaftor/ivacaftor.
Autres médicaments concomitants cliniquement pertinents		
Antiarythmiques :		
digoxine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ digoxine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et la dose doit être adaptée pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la digoxine.
Anticoagulants :		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ dabigatran liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une surveillance clinique appropriée est requise en cas d'administration concomitante avec le lumacaftor/ivacaftor. Une adaptation de la dose de dabigatran peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique du dabigatran.
warfarine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ warfarine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel du LUM sur le CYP2C9	Le rapport normalisé international (INR) doit être surveillé si l'administration concomitante de warfarine et de lumacaftor/ivacaftor est nécessaire. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la warfarine.

Classe thérapeutique du médicament concomitant Nom de la substance active	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseurs :		
citalopram, escitalopram, sertraline	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertraline liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C19	Une dose plus élevée de ces antidépresseurs peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de ces antidépresseurs, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP2B6	Une dose plus élevée de bupropion peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du bupropion, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.
Corticoïdes systémiques :		
méthylprednisolone, prednisone	↔ LUM, IVA	
	↓ méthylprednisolone, prednisone liée à l'effet inducteur du LUM sur le CYP3A	Une dose plus élevée de ces corticoïdes systémiques peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique de la méthylprednisolone et de la prednisone, ce qui peut entraîner une diminution de leur efficacité.
Antagonistes des récepteurs H₂ :		
ranitidine	↔ LUM, IVA	
	↑ ou ↓ ranitidine liée à l'effet inducteur ou inhibiteur potentiel sur la P-gp	Une adaptation de la dose de ranitidine peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut modifier l'exposition systémique de la ranitidine.
Antidiabétiques oraux :		
répaglinide	↔ LUM, IVA	
	↓ répaglinide liée à l'effet inducteur du LUM sur les CYP3A/2C8	Une dose plus élevée de répaglinide peut être nécessaire pour obtenir l'effet clinique attendu. Le lumacaftor/ivacaftor peut diminuer l'exposition systémique du répaglinide, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité.

Légende : ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de modification ; LUM = lumacaftor ; IVA = ivacaftor.

* Au vu des études cliniques d'interactions. Toutes les autres interactions présentées sont les interactions attendues.

Résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC)

Des cas de résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du THC ont été rapportés chez des patients recevant Orkambi. Une autre méthode de confirmation doit être envisagée pour vérifier les résultats.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'utilisation de l'association lumacaftor/ivacaftor chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Les études effectuées chez l'animal avec le lumacaftor et l'ivacaftor n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement et la reproduction, tandis que des effets ont été observés avec l'ivacaftor à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lumacaftor/ivacaftor pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme justifie le traitement avec le lumacaftor/ivacaftor.

Allaitement

Des données limitées montrent une excrétion de l'ivacaftor et du lumacaftor dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement attendu pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant les effets du lumacaftor et/ou de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. Le lumacaftor n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles. L'ivacaftor a diminué la fertilité et les indices de performance de reproduction chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ivacaftor, l'une des substances actives d'Orkambi, a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'ivacaftor peut provoquer des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8).

Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses pendant le traitement par Orkambi de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : dyspnée (14,0 %), diarrhée (11,0 %) et nausées (10,2 %).

Les effets indésirables graves étaient des événements hépatobiliaires, tels que : augmentations des transaminases (0,5 %), hépatite cholestatique (0,3 %) et encéphalopathie hépatique (0,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés dans les études de phase III contrôlées contre placebo de 24 semaines (études 809-103 et 809-104) menées chez des patients âgés de 12 ans et plus et dans l'étude contrôlée contre placebo de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-109), homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les effets indésirables observés avec l'ivacaftor en monothérapie sont également présentés dans le tableau 5. Les effets indésirables sont classés par fréquence selon la définition MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence de survenue indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 5 : Effets indésirables chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et chez les patients traités par l'ivacaftor en monothérapie

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de survenue	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite*
	Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, rhinite
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Dépression
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses*
	Peu fréquent	Encéphalopathie hépatique [†]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Otalgie*, sensation anormale au niveau de l'oreille*, acouphènes*, hyperhémie du tympan*, trouble vestibulaire*
	Peu fréquent	Congestion de l'oreille*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Congestion nasale, dyspnée, toux productive, augmentation des expectorations
	Fréquent	Respiration anormale, douleur oropharyngée, congestion des sinus*, rhinorrhée, érythème pharyngé*, bronchospasme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleur abdominale*, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées
	Fréquent	Flatulences, vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentations des transaminases
	Peu fréquent	Hépatite cholestatique [‡]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie, masse au niveau du sein*
	Peu fréquent	Ménorragie, aménorrhée, polyménorrhée, inflammation du sein*, gynécomastie*, affection du mamelon*, douleur au niveau du mamelon*, oligoménorrhée
Investigations	Très fréquent	Contamination bactérienne de l'expectoration*
	Fréquent	Augmentation de la créatine kinase sanguine
	Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle

* Effets indésirables et fréquences observés chez les patients inclus dans les études cliniques menées avec l'ivacaftor en monothérapie.

† 1 patient sur 738.

‡ 2 patients sur 738.

Les données de sécurité chez 1 029 patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* traités par le lumacaftor/ivacaftor pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires dans l'étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme (étude 809-105) étaient comparables à celles issues des études contrôlées contre placebo de 24 semaines (voir rubrique 5.1).

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables hépatobiliaires

Pendant les études 809-103 et 809-104, les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient > 8 x LSN, > 5 x LSN et > 3 x LSN chez respectivement 0,8 %, 2,0 % et 5,2 % des patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et 0,5 %, 1,9 % et 5,1 % des patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 5,1 % chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et de 4,6 % chez les patients recevant le placebo. Sept patients qui recevaient le lumacaftor/ivacaftor ont présenté des effets indésirables hépatiques graves avec des transaminases élevées, associées pour 3 d'entre eux, à une augmentation de la bilirubine totale. Après l'arrêt du traitement par le lumacaftor/ivacaftor, le bilan hépatique est revenu à son état initial ou s'est nettement amélioré chez tous les patients (voir rubrique 4.4).

Parmi les sept patients présentant une cirrhose et/ou une hypertension portale préexistantes et qui recevaient le lumacaftor/ivacaftor dans les études de phase III contrôlées contre placebo, une détérioration de la fonction hépatique avec augmentation des ALAT, des ASAT, de la bilirubine et encéphalopathie hépatique a été observée chez un patient. L'événement est survenu dans les cinq jours suivant le début du traitement et les anomalies se sont résolues après l'arrêt du lumacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4).

Des cas de décompensation hépatique, y compris d'insuffisance hépatique d'issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale et qui étaient traités par l'association lumacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables respiratoires

Pendant les études 809-103 et 809-104, l'incidence d'effets indésirables respiratoires (tels que : gêne thoracique, dyspnée, bronchospasme et respiration anormale) était de 26,3 % chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor et de 17,0 % chez les patients qui recevaient le placebo. La survenue de ces effets indésirables était plus fréquente chez les patients ayant un VEMS plus faible avant le traitement. Environ trois quarts des événements ont débuté au cours de la première semaine de traitement et ont régressé sans interruption du traitement chez la majorité des patients. Dans la majorité des cas, les effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée, sans gravité, et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Au cours d'une étude clinique de phase IIIb d'une durée de 24 semaines (étude 809-011 [partie B]), conduite en ouvert chez 46 patients âgés de 12 ans et plus et présentant une atteinte pulmonaire avancée définie par un VEMS < 40 % de la valeur théorique (VEMS moyen initial : 29,1 % exprimé en pourcentage de la valeur théorique) [valeurs extrêmes : 18,3 % à 42,0 %], l'incidence d'effets indésirables respiratoires était de 65,2 %. L'incidence était de 71,4 % dans le sous-groupe de 28 patients chez lesquels le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor avait été instauré à la dose entière (2 comprimés toutes les 12 heures) et de 55,6 % chez les 18 patients ayant commencé le traitement à une dose réduite (1 comprimé toutes les 12 heures pendant une durée allant jusqu'à 2 semaines, puis augmentation jusqu'à la dose entière). Parmi les patients ayant commencé le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor à la dose entière, un patient a présenté un effet

indésirable respiratoire grave, la dose a été réduite chez trois patients et le traitement a été arrêté chez trois autres. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables respiratoires graves, de réductions de dose ou d'arrêts du traitement chez les patients qui avaient commencé le traitement à la demi-dose (voir rubrique 4.4).

Troubles menstruels

Pendant les études 809-103 et 809-104, l'incidence de troubles menstruels (aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, règles irrégulières, métrorragie, oligoménorrhée et polyménorrhée) était de 9,9 % chez les patientes traitées par le lumacaftor/ivacaftor et de 1,7 % chez les patientes recevant le placebo. Ces troubles menstruels sont survenus plus fréquemment dans le sous-groupe de patientes qui utilisaient des contraceptifs hormonaux (25,0 %) que chez celles qui n'en utilisaient pas (3,5 %) (voir rubrique 4.5). Dans la majorité des cas, ces effets ont été d'intensité légère ou modérée et sans gravité. Chez les patientes traitées par le lumacaftor/ivacaftor, ces effets indésirables se sont résolus dans environ deux tiers des cas et leur durée médiane était de 10 jours.

Augmentation de la pression artérielle

Au cours des études 809-103 et 809-104, des effets indésirables en relation avec une augmentation de la pression artérielle (hypertension, pression artérielle augmentée) ont été rapportés chez 0,9 % (7/738) des patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor mais pas chez les patients qui recevaient le placebo.

Chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor (valeurs initiales moyennes : systolique 114 mmHg et diastolique 69 mmHg), les augmentations maximales de la pression artérielle systolique moyenne et de la pression diastolique moyenne étaient respectivement de 3,1 mmHg et 1,8 mmHg par rapport aux valeurs moyennes à l'inclusion. Chez les patients qui recevaient le placebo (valeurs moyennes à l'inclusion : pression systolique 114 mmHg et pression diastolique 69 mmHg), les augmentations maximales de la pression artérielle systolique moyenne et de la pression diastolique moyenne étaient respectivement de 0,9 mmHg et 0,9 mmHg par rapport aux valeurs moyennes à l'inclusion.

Les pourcentages de patients présentant à deux reprises au moins une valeur de la pression artérielle systolique > 140 mmHg ou de la pression artérielle diastolique > 90 mmHg étaient respectivement de 3,4 % et 1,5 % chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor alors qu'elles étaient de respectivement de 1,6 % et 0,5 % des patients qui recevaient le placebo (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données de sécurité de l'association lumacaftor/ivacaftor ont été évaluées chez 46 enfants âgés de 1 à moins de 2 ans (étude 809-122), 60 enfants âgés de 2 à 5 ans (étude 809-115), 161 enfants âgés de 6 à moins de 12 ans (études 809-011 et 809-109) et 194 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* et traités par le lumacaftor/ivacaftor dans les études cliniques. Les patients âgés de 12 à 17 ans étaient inclus dans les études 809-103 et 809-104.

Le profil de sécurité global chez ces patients pédiatriques est généralement similaire à celui observé chez les patients adultes. Peu d'effets indésirables d'intérêt particulier sont rapportés spécifiquement dans la population pédiatrique.

Les données de sécurité à long terme issues d'une étude d'extension de 96 semaines menée chez 57 patients âgés de 2 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* concordait globalement avec les données de l'étude précédente de 24 semaines menée chez des patients âgés de 2 à 5 ans (étude 809-115) et avec les données de sécurité observées chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans.

Les données de sécurité à long terme issues d'une étude d'extension de 96 semaines menée chez 239 patients âgés de 6 ans et plus et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*

(étude 809-110) concordaient globalement avec les données des études précédentes de 24 semaines menées chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-011 et étude 809-109).

Description de certains effets indésirables chez les enfants âgés de 1 à moins de 12 ans

Effets indésirables hépatobiliaires

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez 58 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-011), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient $> 8 \times \text{LSN}$, $> 5 \times \text{LSN}$ et $> 3 \times \text{LSN}$ chez respectivement 5,3 %, 8,8 % et 19,3 % des patients. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$. Le traitement par le lumacaftor/ivacaftor a été maintenu ou repris avec succès après une interruption chez tous les patients présentant des élévations des transaminases, à l'exception d'un patient chez lequel le traitement a été arrêté.

Au cours de l'étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines menée chez 204 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (étude 809-109), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient $> 8 \times \text{LSN}$, $> 5 \times \text{LSN}$ et $> 3 \times \text{LSN}$ chez respectivement 1,0 %, 4,9 % et 12,6 % des patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et chez 2,0 %, 3,0 % et 7,9 % des patients recevant le placebo. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$. Le traitement a été arrêté en raison d'élévations des transaminases chez deux patients du groupe lumacaftor/ivacaftor et chez deux patients du groupe placebo.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez 60 patients âgés de 2 à 5 ans (étude 809-115), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient $> 8 \times \text{LSN}$, $> 5 \times \text{LSN}$ et $> 3 \times \text{LSN}$ chez respectivement 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) et 15,0 % (9/60) des patients. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$. Le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a été arrêté en raison d'élévations des transaminases chez trois patients.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez 46 patients âgés de 1 à moins de 2 ans (étude 809-122), les valeurs maximales des transaminases (ALAT ou ASAT) étaient $> 8 \times \text{LSN}$, $> 5 \times \text{LSN}$ et $> 3 \times \text{LSN}$ chez respectivement 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) et 10,9 % (5/46) des patients. Aucun patient n'a présenté un taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$. Le traitement par lumacaftor/ivacaftor a été arrêté en raison d'élévations des transaminases chez un patient.

Effets indésirables respiratoires

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines (étude 809-011) menée chez 58 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (VEMS moyen de 91,4 % de la valeur théorique lors de l'inclusion), l'incidence d'effets indésirables respiratoires était de 6,9 % (4/58).

Au cours de l'étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines (étude 809-109) menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans (VEMS moyen de 89,8 % de la valeur théorique lors de l'inclusion), l'incidence des effets indésirables respiratoires était de 18,4 % chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor et de 12,9 % chez les patients recevant le placebo. Une diminution du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée en début de traitement lors des tests spirométriques successifs réalisés après administration de la dose. La variation absolue de la valeur du VEMS mesuré avant l'administration de la dose et 4 à 6 heures après était de -7,7 le jour 1 et de -1,3 le jour 15 chez les patients du groupe lumacaftor/ivacaftor. La diminution du VEMS observée après l'administration de la dose de traitement n'apparaissait plus à la semaine 16.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de lumacaftor/ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en la surveillance de l'état clinique et des fonctions vitales du patient.

Les effets indésirables survenus avec une incidence plus élevée ($\geq 5\%$) avec une dose supérieure à la dose thérapeutique comparativement à l'administration d'une dose thérapeutique étaient des céphalées, un rash généralisé et une augmentation des transaminases.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système respiratoire, Code ATC : R07AX30

Mécanisme d'action

La protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) est un canal chlorure présent à la surface des cellules épithéliales de nombreux organes. La mutation *F508del* affecte la protéine CFTR de différentes façons, principalement en entraînant un défaut de maturation (repliement incorrect) et de trafic intracellulaires qui diminue la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules. La petite quantité de protéines *F508del*-CFTR qui atteint la surface cellulaire présente une probabilité faible d'ouverture du canal (régulation défectueuse du canal). Le lumacaftor est un correcteur de CFTR qui agit directement sur la protéine *F508del*-CFTR pour améliorer sa maturation et son trafic intracellulaires, en augmentant ainsi la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire. L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR et améliore le transport des ions chlorures en augmentant la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR à la surface cellulaire. L'effet combiné du lumacaftor et de l'ivacaftor est une augmentation de la quantité et de l'activité des protéines *F508del*-CFTR à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures. Les mécanismes exacts par lesquels le lumacaftor améliore la maturation et le transport intracellulaires de la protéine *F508del*-CFTR et par lesquels l'ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur la concentration en chlorure dans la sueur

Les variations du taux de chlorures dans la sueur en réponse au lumacaftor administré seul ou en association avec l'ivacaftor ont été évaluées dans une étude clinique de phase II en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus. Dans cette étude, 10 patients (homozygotes pour la mutation *F508del*-CFTR) ont été traités par le lumacaftor en monothérapie à la dose de 400 mg toutes les 12 heures pendant 28 jours, avec ensuite l'ajout d'ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures pendant une période supplémentaire de 28 jours ; 25 patients (homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation *F508del*) ont reçu le placebo. La différence entre le lumacaftor 400 mg toutes les 12 heures en monothérapie et le placebo, évaluée par la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 28 par rapport à la valeur initiale était statistiquement significative, avec une différence de -8,2 mmol/L (IC à 95 % : -14 ; -2). La différence entre l'association de lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures et le placebo, évaluée par la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 56 par rapport à la valeur initiale était statistiquement significative, avec une différence de -11 mmol/L (IC à 95 % : -18 ; -4).

Dans l'étude 809-109 menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del-CFTR*, la différence entre la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur (moyenne des moindres carrés [MC]) mesuré dans le groupe traité par l'association et le groupe recevant le placebo à la semaine 24 était de -24,9 mmol/L (valeur P nominale < 0,0001). La différence entre la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur (moyenne des MC) mesuré dans le groupe traité par l'association et le groupe recevant le placebo au jour 15 et à la semaine 4 était de -20,8 mmol/L (IC à 95 % : -23,4 ; -18,2 ; valeur P nominale < 0,0001).

Dans l'étude 809-115 menée chez des patients âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation *F508del-CFTR*, la variation intragroupe absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -31,7 mmol/L (IC à 95 % : -35,7 ; -27,6). De plus, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur de la semaine 24 à la semaine 26 après la période de wash-out de 2 semaines (destinée à évaluer la réponse sans traitement) était une augmentation de 33,0 mmol/L (IC à 95 % : 28,9 ; 37,1 ; valeur P nominale < 0,0001), ce qui représente un retour à la valeur initiale après le sevrage thérapeutique. À la semaine 24, le taux de chlorures dans la sueur avait diminué en dessous de 60 mmol/L chez 16 % des enfants et en dessous de 30 mmol/L chez aucun d'entre eux.

Dans l'étude 809-122 menée chez des patients âgés de 1 à moins de 2 ans homozygotes pour la mutation *F508del-CFTR*, le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor avait induit à la semaine 4 une réduction du taux de chlorures dans la sueur qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 24. La variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -29,1 (écart-type [ET] : 13,5) mmol/L (IC à 95 % : -34,8 ; -23,4). De plus, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur de la semaine 24 à la semaine 26 après la période de wash-out de 2 semaines était de 27,3 (ET : 11,1) mmol/L (IC à 95 % : 22,3 ; 32,3). Cette variation représente un retour vers la valeur initiale après le sevrage thérapeutique.

Variations du VEMS

Les variations du VEMS, exprimé en pourcentage de la valeur théorique, en réponse au lumacaftor administré seul ou en association avec l'ivacaftor ont également été évaluées dans l'étude de phase II en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus. La différence entre la variation absolue moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique mesurée dans le groupe lumacaftor 400 mg administré seul toutes les 12 heures et dans le groupe placebo, était de -4,6 % (IC à 95 % : -9,6 ; 0,4) au jour 28 par rapport à la valeur initiale, de 4,2 % (IC à 95 % : -1,3 ; 9,7) au jour 56 par rapport à la valeur initiale et de 7,7 % (IC à 95 % : 2,6 ; 12,8 ; différence statistiquement significative) au jour 56 par rapport au jour 28 (après l'ajout de l'ivacaftor à la monothérapie par le lumacaftor).

Diminution de la fréquence cardiaque

Pendant les études de phase III contrôlées contre placebo de 24 semaines, une diminution maximale de la fréquence cardiaque moyenne de 6 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale a été observée le jour 1 et le jour 15, 4 à 6 heures environ après l'administration. Après le jour 15, la fréquence cardiaque n'était pas contrôlée pendant la période suivant l'administration de la dose dans ces études. À partir de la semaine 4, la variation de la fréquence cardiaque moyenne mesurée avant administration de la dose était de 1 à 2 bpm en dessous de la valeur initiale chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Les pourcentages de patients ayant des valeurs de fréquence cardiaque < 50 bpm sous traitement étaient de 11 % chez ceux qui recevaient l'association lumacaftor/ivacaftor comparativement à 4,9 % chez ceux qui recevaient le placebo.

Électrophysiologie cardiaque

Il n'a pas été observé de modifications significatives de l'intervalle QTc ou de la pression artérielle dans un essai clinique évaluant spécifiquement l'effet sur l'intervalle QT de l'administration de

lumacaftor 600 mg une fois par jour + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures et le lumacaftor 1 000 mg une fois par jour + ivacaftor 450 mg toutes les 12 heures.

Efficacité et sécurité cliniques

Études chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* a été évaluée dans deux études cliniques randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez 1 108 patients cliniquement stables, dans lesquelles 737 patients ont été randomisés pour être traités par l'association lumacaftor/ivacaftor. Dans les deux études, les patients ont été randomisés (1:1:1) pour recevoir le lumacaftor 600 mg une fois par jour + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures, le lumacaftor 400 mg toutes les 12 heures + ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures ou le placebo. Les patients ont pris le médicament expérimental avec un repas ou une collation contenant des graisses pendant 24 semaines, en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose (tels que : bronchodilatateurs, antibiotiques inhalés, dornase alfa et nébulisation de solution saline hypertonique). Les patients de ces études étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en aveugle.

L'étude 809-103 a évalué 549 patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 25,1 ans) ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection (VEMS moyen initial : 60,7 % de la valeur théorique [valeurs extrêmes : 31,1 % à 94,0 %]). L'étude 809-104 a évalué 559 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 25,0 ans) ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection (VEMS moyen initial : 60,5 % de la valeur théorique [valeurs extrêmes : 31,3 % à 99,8 %]). Les patients ayant des antécédents de colonisation par des agents pathogènes tels que *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou qui présentaient des anomalies de trois paramètres hépatiques ou plus (ALAT, ASAT, PA, GGT \geq 3 x LSN ou bilirubine totale \geq 2 x LSN) étaient exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient : la variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue de l'indice de masse corporel (IMC) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (*Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*) à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, le pourcentage de patients obtenant une variation relative \geq 5 % du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale et le nombre d'exacerbations pulmonaires (incluant celles nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie par voie intraveineuse) jusqu'à la semaine 24.

Dans les deux études, une amélioration statistiquement significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée dans le groupe traité par le lumacaftor/ivacaftor (voir le tableau 6). L'amélioration moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur théorique est apparue rapidement (jour 15) et s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Dans l'analyse regroupant les valeurs des études 809-103 et 809-104, la différence observée au jour 15 entre la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique, par rapport à la valeur initiale entre le groupe lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg administré toutes les 12 heures et le groupe placebo était de 2,51 % ($P < 0,0001$). Les améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, la sévérité de la maladie, le sexe et la région géographique. Les études de phase III du lumacaftor/ivacaftor ont inclus 81 patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique lors de l'inclusion. La différence entre les traitements dans ce sous-groupe de patients a été comparable à celle observée chez les patients ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique. Dans l'analyse regroupant les valeurs des études 809-103 et 809-104, la différence entre la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale observée dans le groupe lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg administré toutes les 12 heures et dans le groupe placebo était de 3,39 %

(P = 0,0382) chez les patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique et de 2,47 % (P < 0,0001) chez ceux qui avaient un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique.

Tableau 6 : Synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans l'étude 809-103 et l'étude 809-104*

		Étude 809-103		Étude 809-104		Données combinées (étude 809-103 et étude 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ttes les 12 h/ IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 369)
Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Variation intragroupe	-0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	-0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	-0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
Variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Variation intragroupe	-0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	-0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 (kg/m²)	Différence entre les traitements	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Variation intragroupe	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Variation intragroupe	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)

		Étude 809-103		Étude 809-104		Données combinées (étude 809-103 et étude 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg ttes les 12 h/ IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg ttes les 12 h/IVA 250 mg ttes les 12 h (n = 369)
Pourcentage de patients présentant une variation relative $\geq 5\%$ du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24	Nombre d'événements (taux par période de 48 semaines)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rapport des taux	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Dans chaque étude, une procédure de tests hiérarchisés a été effectuée dans chaque groupe de traitement actif pour les critères d'évaluation principal et secondaires comparativement au placebo ; à chaque étape, une valeur de $P \leq 0,0250$ avec tous les tests antérieurs satisfaisant également ce seuil de significativité était requise pour établir la significativité statistique.

† Indique la significativité statistique établie par la procédure de tests hiérarchisés.

À la semaine 24, le pourcentage de patients qui restaient sans exacerbations pulmonaires était significativement plus élevé chez les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor que chez ceux qui recevaient le placebo. Dans l'analyse regroupant les deux études, le rapport des taux d'exacerbations jusqu'à la semaine 24 chez les patients traités par le lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures ; n = 369) était de 0,61 ($P < 0,0001$), soit une réduction de 39 % par rapport au placebo. Le taux d'événements, annualisé à la semaine 48, était de 0,70 par an dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et de 1,14 par an dans le groupe placebo. Comparativement au placebo, le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor a entraîné une diminution significative de 61 % du risque d'exacerbations nécessitant une hospitalisation (rapport des taux = 0,39, $P < 0,0001$; taux d'événements par période de 48 semaines : 0,17 dans le groupe lumacaftor/ivacaftor et 0,45 dans le groupe placebo) et une réduction de 56 % des exacerbations nécessitant une antibiothérapie par voie intraveineuse (rapport des taux = 0,44, $P < 0,0001$; taux d'événements par période de 48 semaines : 0,25 avec le lumacaftor/ivacaftor et 0,58 avec le placebo). Ces résultats n'ont pas été considérés comme statistiquement significatifs dans le cadre de la hiérarchisation de tests effectuée pour chaque étude.

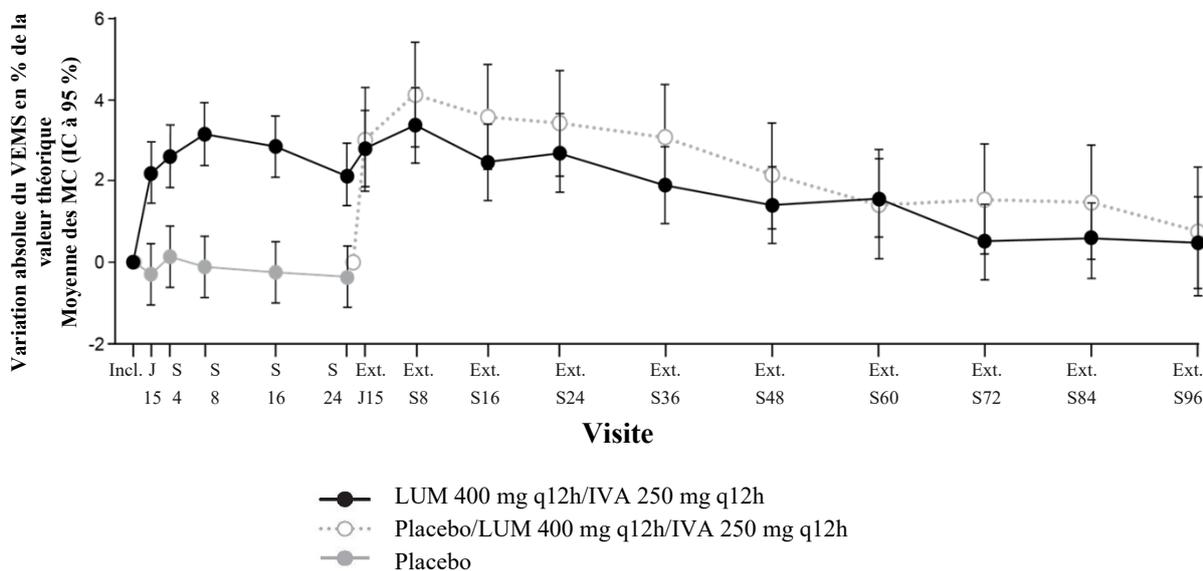
Étude d'extension d'efficacité et de sécurité à long terme

L'étude 809-105 était une étude d'extension de phase III multicentrique, en groupes parallèles, menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus ayant participé aux études 809-103 et 809-104. Cette étude d'extension avait pour objectif l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un

traitement à long terme par l'association lumacaftor/ivacaftor. Sur les 1 108 patients ayant reçu un des traitements dans l'étude 809-103 ou l'étude 809-104, 1 029 patients (93 %) ont été traités dans l'étude 809-105 et ont reçu le traitement actif (lumacaftor 600 mg une fois par jour/ivacaftor 250 mg q12h ou lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h) pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires (c'est-à-dire jusqu'à 120 semaines au total). L'analyse principale d'efficacité de cette étude d'extension incluait les données jusqu'à la semaine 72 de l'étude 809-105, avec une analyse de sensibilité incluant les données jusqu'à la semaine 96 de cette étude.

Les patients traités par l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-103 ou 809-104 ont présenté un effet qui était maintenu par rapport à l'inclusion après 96 semaines supplémentaires dans l'étude 809-105. Chez les patients initialement traités par le placebo et chez qui le traitement actif était débuté, les variations observées par rapport à la valeur initiale étaient comparables à celles observées chez les patients initialement traités par l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-103 ou 809-104 (voir tableau 6). Les résultats de l'étude 809-105 sont présentés dans la figure 1 et le tableau 7.

Figure 1. Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale lors de chaque visite†



† Données des études 809-103, 809-104 et 809-105.

Tableau 7 : Effet à long terme de l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-105*

	Relais du placebo au lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
Valeur initiale et résultat	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P
VEMS en pourcentage de la valeur théorique initial[‡]	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 134) 1,5 (0,2 ; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4 ; 1,5)	0,2806
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 75) 0,8 (-0,8 ; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7 ; 1,6)	0,4231
Variation relative du VEMS en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 134) 2,6 (0,2 ; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3 ; 3,2)	0,1074
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 75) 1,1 (-1,7 ; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8 ; 3,3)	0,2372
IMC initial (kg/m²)[‡]	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (kg/m²)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 145) 0,62 (0,45 ; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56 ; 0,81)	< 0,0001
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 80) 0,76 (0,56 ; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81 ; 1,11)	< 0,0001

	Relais du placebo au lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 176)**			lumacaftor 400 mg q12h/ ivacaftor 250 mg q12h (n = 369)†		
Valeur initiale et résultat	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P	Moyenne (ET)	Moyennes des MC (IC à 95 %)	Valeur P
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)						
Semaine 72 de l'étude d'extension		(n = 135) 3,3 (0,7 ; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8 ; 7,5)	< 0,0001
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 81) 0,5 (-2,7 ; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3 ; 5,8)	0,0018
Nombre d'exacerbations pulmonaires (événements)** † ***						
Nombre d'événements par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,69 (0,56 ; 0,85)			0,65 (0,56 ; 0,75)	
Nombre d'événements nécessitant une hospitalisation par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,30 (0,22 ; 0,40)			0,24 (0,19 ; 0,29)	
Nombre d'événements nécessitant une antibiothérapie par voie IV par patient-année (IC à 95 %) (taux/48 semaines)		0,37 (0,29 ; 0,49)			0,32 (0,26 ; 0,38)	

* Au total, 82 % (421 des 516 patients éligibles) ont terminé la période de 72 semaines de cette étude ; 42 % ont terminé la période de 96 semaines. Dans la majorité des cas, les patients sont sortis de l'étude pour des raisons autres que des événements indésirables.

** Chez les patients qui avaient participé aux études 809-103 et 809-104 (groupe placebo → groupe lumacaftor/ivacaftor), la durée totale d'exposition allait jusqu'à 96 semaines. La présentation du groupe de dose lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h concorde avec la posologie recommandée.

*** Le taux d'événements par patient-année était annualisé à 48 semaines.

† Chez les patients qui avaient participé aux études 809-103 et 809-104 (groupe lumacaftor/ivacaftor → groupe lumacaftor/ivacaftor), la durée d'exposition totale allait jusqu'à 120 semaines. La posologie du groupe lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h correspond à la posologie recommandée.

‡ La valeur initiale pour le groupe de patients sous placebo puis traités par l'association lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h était la valeur à l'inclusion dans l'étude 809-105. La valeur initiale pour le groupe lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h était la valeur à l'inclusion dans les études 809-103 et 809-104.

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'étude 809-102 était une étude de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée chez 125 patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus ayant un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique et qui étaient porteurs de la mutation *F508del* sur un allèle, avec sur le second allèle une mutation susceptible d'entraîner l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor *in vitro*.

Les patients ont reçu l'association lumacaftor/ivacaftor (n = 62) ou le placebo (n = 63) en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique au jour 56 par rapport à la valeur initiale. Par rapport au placebo, le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor n'a pas entraîné d'amélioration significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique chez les patients atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (différence entre traitements : 0,60 [P = 0,5978]), ni d'améliorations significatives de l'IMC ou du poids (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'étude 809-109 était une étude clinique de phase III contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines menée chez 204 patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen : 8,8 ans). L'index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) des patients évalués dans cette étude était $\geq 7,5$ lors de la première visite de sélection (ICP_{2,5} moyen lors de l'inclusion = 10,28 [valeurs extrêmes : 6,55 à 16,38]) et le VEMS (exprimé en % de la valeur théorique) était ≥ 70 % (VEMS moyen lors de l'inclusion = 89,8 % [valeurs extrêmes : 48,6 à 119,6]). Les patients ont reçu l'association lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures (n = 103) ou le placebo (n = 101) en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Les patients qui présentaient des anomalies de deux paramètres hépatiques ou plus (ALAT, ASAT, PA, GGT ≥ 3 x LSN) ou des taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de bilirubine totale > 2 x LSN étaient exclus.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la variation absolue de l'ICP_{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Les principaux critères secondaires étaient la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur au jour 15, à la semaine 4 et à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques), la variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial. Ces résultats sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : Synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères

secondaires dans l'étude 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg toutes les 12 h (n = 103)
Critère principal			
Variation absolue de l'index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale	Différence entre les traitements	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Variation intragroupe	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Principaux critères secondaires*			
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 (kg/m²)	Différence entre les traitements	–	0,11 (P = 0,2522)
	Variation intragroupe	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements	–	2,5 (P = 0,0628)
	Variation intragroupe	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* L'étude comportait les principaux critères secondaires et d'autres critères secondaires.

Le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était également évalué en tant qu'autre critère secondaire cliniquement significatif. Chez les patients du groupe lumacaftor/ivacaftor, la différence entre les traitements de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre l'inclusion et la semaine 24 était de 2,4 (P = 0,0182).

Des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus ayant participé à l'étude 809-011 ou à l'étude 809-109 ont été inclus dans une étude d'extension de phase III multicentrique (étude 809-110). Cette étude d'extension avait pour objectif l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un traitement à long terme par l'association lumacaftor/ivacaftor. Sur les 262 patients ayant reçu un des traitements dans l'étude 809-011 ou l'étude 809-109, 239 patients (91 %) ont été traités et ont reçu le traitement actif (lumacaftor 200 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h chez ceux âgés de 6 à moins de 12 ans ; lumacaftor 400 mg q12h/ivacaftor 250 mg q12h chez ceux âgés de 12 ans et plus) dans cette étude d'extension pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires (soit une durée de traitement allant jusqu'à 120 semaines au total) (voir rubrique 4.8). Les résultats des critères d'efficacité secondaires et les taux d'exacerbations pulmonaires par patient-année sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Effet à long terme de l'association lumacaftor/ivacaftor dans l'étude 809-110

	Relais du placebo par lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Valeur initiale et résultat	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	Moyenne (ET)	Moyenne des MC (IC à 95 %)
	n = 101		n = 128	
ICP_{2,5} initial^{†**}	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Variation absolue de l'ICP_{2,5} par rapport à la valeur initiale				
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 69) -0,86 (-1,33 ; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25 ; -0,45)
	n = 101		n = 161	
IMC initial (kg/m²)[‡]	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Variation absolue de l'IMC par rapport à la valeur initiale (kg/m²)				
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 83) 2,04 (1,77 ; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56 ; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Score initial du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)[‡]	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R (points)				
Semaine 96 de l'étude d'extension		(n = 65) 6,6 (3,1 ; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8 ; 10,0)
Nombre d'exacerbations pulmonaires (événements) (populations FAS et ROS de l'étude 809-109)[†]				
Nombre d'événements par patient-année (IC à 95 %)		n = 96 0,30 (0,21 ; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33 ; 0,61)

* Patients ayant reçu le placebo dans l'étude 809-109 (n = 96) et ayant permuté pour recevoir le traitement actif par LUM/IVA dans l'étude d'extension (P-L/I). Patients ayant reçu l'association LUM/IVA dans l'une des études précédentes [étude 809-011 (n = 49) ou étude 809-109 (n = 94)] et ayant poursuivi le traitement actif par LUM/IVA dans l'étude d'extension (L/I-L/I).

‡ Pour les deux groupes (P-L/I et L/I-L/I), la valeur initiale était la valeur à l'inclusion dans l'étude 809-011 ou l'étude 809-109 (étude parent) et le nombre n correspondant désigne la population analysée dans l'étude parent.

** Cent dix-sept (117) patients du groupe L/I-L/I et 96 patients du groupe P-L/I ont été inclus dans la sous-étude de l'ICP.

† La population FAS (*full analysis set* - population complète d'analyse) (n = 103) est composée des patients ayant reçu l'association L/I dans l'étude 809-109 et dans l'étude 809-110, évalués pendant la période d'étude cumulée de traitement par L/I ; la population ROS (*rollover set* - population ayant permuté) (n = 96) est composée des patients ayant reçu le placebo dans l'étude 809-109 et l'association L/I dans l'étude 809-110, évalués pendant la période d'étude en cours de l'étude 809-110.

Étude 809-115 : étude de la sécurité et de la tolérance chez des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

L'étude 809-115 a été menée chez 60 patients âgés de 2 à 5 ans lors de la sélection (âge moyen à l'inclusion : 3,7 ans). En fonction de leur poids lors de la sélection, les patients ont reçu les granulés mélangés avec des aliments toutes les 12 heures, à la dose de 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor chez les patients pesant moins de 14 kg (n = 19) ou de 150 mg de lumacaftor/188 mg d'ivacaftor chez les patients pesant 14 kg et plus (n = 41) pendant 24 semaines en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Afin d'évaluer les effets sans traitement, une visite de suivi de la sécurité était effectuée après une période de wash-out de 2 semaines.

Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale et la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur de la semaine 24 à la semaine 26 (voir Effets pharmacodynamiques), ainsi que les critères présentés dans le tableau 10. La pertinence clinique de l'ampleur de ces variations chez les enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans n'a pas été clairement établie au cours d'un traitement de plus longue durée.

Tableau 10 : Synthèse des résultats des critères secondaires dans l'étude 809-115

Critères secondaires*	LUM/IVA
Variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) par rapport à la valeur initiale	n = 57 0,27 IC à 95 % : 0,07 ; 0,47 ; P = 0,0091
Variation absolue du score z d'IMC pour l'âge par rapport à la valeur initiale	n = 57 0,29 IC à 95 % : 0,14 ; 0,45 ; P = 0,0003
Variation absolue du poids par rapport à la valeur initiale (kg)	n = 57 1,4 IC à 95 % : 1,2 ; 1,7 ; P < 0,0001
Variation absolue du score z de poids pour l'âge par rapport à la valeur initiale	n = 57 0,26 IC à 95 % : 0,15 ; 0,38 ; P < 0,0001
Variation absolue de la taille par rapport à la valeur initiale (cm)	n = 57 3,6 IC à 95 % : 3,3 ; 3,9 ; P < 0,0001
Variation absolue du score z de la taille pour l'âge par rapport à la valeur initiale	n = 57 0,09 IC à 95 % : 0,02 ; 0,15 ; P = 0,0104
Variation absolue du taux d'élastase-1 fécale (EIF) par rapport à la valeur initiale (µg/g)**	n = 35 52,6 IC à 95 % : 22,5 ; 82,7 ; P = 0,0012
ICP _{2,5}	n = 17 -0,58 IC à 95 % : -1,17, 0,02 ; P = 0,0559

Remarque : les valeurs P présentées dans le tableau sont les valeurs nominales.

* Pour les critères présentés, la variation absolue par rapport à la valeur initiale est la variation absolue moyenne à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale.

** Tous les patients présentaient une insuffisance pancréatique lors de l'inclusion. Trois des 48 patients qui avaient un taux d'élastase-1 fécale < 100 µg/g lors de l'inclusion avaient obtenu un taux ≥ 200 µg/g à la semaine 24.

Étude 809-122 : étude de la sécurité et de la tolérance chez des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 1 à moins de 2 ans homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

Dans la partie B de l'étude 809-122, la sécurité et la tolérance (critère d'évaluation principal) ont été évaluées chez 46 patients (âge moyen à l'inclusion : 18,1 mois) pendant 24 semaines. Les critères d'évaluation secondaires étaient les paramètres pharmacocinétiques et la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques). En fonction de leur poids lors de la sélection, les patients ont reçu les granulés mélangés avec des aliments toutes les 12 heures, à la dose de 75 mg de lumacaftor/94 mg d'ivacaftor (patients pesant de 7 kg à moins de 9 kg), de 100 mg de lumacaftor/125 mg d'ivacaftor (patients pesant de 9 kg à < 14 kg) ou de 150 mg de lumacaftor/188 mg d'ivacaftor (patients pesant 14 kg et plus) pendant 24 semaines en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose. Afin d'évaluer les effets sans traitement, une visite de suivi de la sécurité était effectuée après une période de wash-out de 2 semaines.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Orkambi dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) de lumacaftor est environ 2 fois plus élevée chez les volontaires sains adultes que chez les patients atteints de mucoviscidose. L'exposition systémique de l'ivacaftor est similaire chez les volontaires sains adultes et les patients atteints de mucoviscidose. Après administration deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du lumacaftor et de l'ivacaftor chez les volontaires sains étaient généralement atteintes en 7 jours environ, avec un taux d'accumulation d'environ 1,9 pour le lumacaftor. L'exposition de l'ivacaftor à l'état d'équilibre est plus faible que l'exposition au jour 1 en raison de l'effet d'induction du CYP3A par le lumacaftor (voir rubrique 4.5).

Après administration orale de l'association lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures avec un repas, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de l'ASC_{0-12h} et de la C_{max} étaient respectivement de 198 (écart-type, ET : ± 64,8) µg·h/mL et 25,0 (ET : ± 7,96) µg/mL pour le lumacaftor et de 3,66 (± 2,25) µg·h/mL et 0,602 (± 0,304) µg/mL pour l'ivacaftor. Après administration orale d'ivacaftor seul à la dose de 150 mg toutes les 12 heures avec un repas, les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de l'ASC_{0-12h} et de la C_{max} étaient respectivement de 9,08 µg/mL (ET : ± 3,20) et 1,12 (ET : ± 0,319) µg·h/mL.

Absorption

Après administrations orales répétées de lumacaftor, l'exposition du lumacaftor augmentait généralement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 50 mg à 1 000 mg administrées toutes les 24 heures. L'exposition du lumacaftor était environ 2 fois plus élevée en cas d'administration avec un repas contenant des graisses par rapport à l'administration à jeun. Le T_{max} médian du lumacaftor administré avec un repas est d'environ 4,0 heures (valeurs extrêmes : 2,0 ; 9,0).

Après administrations orales répétées d'ivacaftor en association avec le lumacaftor, l'exposition systémique de l'ivacaftor augmentait généralement de façon proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses de 150 mg toutes les 12 heures à 250 mg toutes les 12 heures. Chez des volontaires sains, l'exposition systémique de l'ivacaftor administré en association avec le lumacaftor était environ 3 fois plus élevée en cas d'administration avec un repas contenant des graisses. Par conséquent, le lumacaftor/ivacaftor doit être administré avec un repas ou une collation contenant des graisses. Le T_{max} médian de l'ivacaftor administré avec un repas est d'environ 4,0 heures (valeurs extrêmes : 2,0 ; 6,0).

Distribution

Le lumacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'albumine. Après administration orale d'une dose de 400 mg toutes les 12 heures avec un repas chez des patients atteints de mucoviscidose, les volumes apparents de distribution typiques dans les compartiments central et

périphérique ont été estimés à 23,5 litres (coefficient de variation, CV : 48,7 %) et 33,3 litres (CV : 30,5 %) respectivement.

L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine. Après administration orale d'ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures en association avec le lumacaftor, les volumes apparents de distribution dans les compartiments central et périphérique ont été estimés à respectivement 95,0 litres (CV : 53,9 %) et 201 litres (CV : 26,6 %).

Les études *in vitro* indiquent que le lumacaftor est un substrat de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*).

Biotransformation

Le lumacaftor n'est pas fortement métabolisé chez l'homme, la majeure partie étant éliminée sous forme inchangée dans les fèces. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que le lumacaftor est métabolisé principalement par oxydation et glucuroconjugaison.

L'ivacaftor est fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'ivacaftor est métabolisé principalement par le CYP3A. M1 et M6 sont les deux principaux métabolites de l'ivacaftor chez l'homme. L'activité de M1 correspond à un sixième environ de celle de l'ivacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité de M6 correspond à moins d'un cinquantième de celle de l'ivacaftor et ce métabolite n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

Élimination

Après administration orale de lumacaftor, la majorité de la dose (51 %) a été éliminée dans les fèces sous forme inchangée. L'excrétion urinaire de lumacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente est d'environ 26 heures. La clairance apparente (Cl/F) du lumacaftor a été estimée à 2,38 L/h (29,4 %) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Après administration orale d'ivacaftor seul, la majorité de la dose (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. Chez les volontaires sains, la demi-vie de l'ivacaftor administré avec le lumacaftor est d'environ 9 heures. La Cl/F de l'ivacaftor administré en association avec le lumacaftor a été estimée à 25,1 L/h (CV : ± 40,5 %) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Populations spécifiques

Insuffisance hépatique

Après administration de doses répétées de l'association lumacaftor/ivacaftor pendant 10 jours, l'exposition systémique était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B, score de 7 à 9) comparativement aux volontaires sains appariés sur les critères démographiques (augmentation d'environ 50 % pour l'ASC_{0-12h} et d'environ 30 % pour la C_{max}). L'effet de l'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A, score de 5 à 6) sur la pharmacocinétique du lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor n'a pas été étudié, mais l'augmentation de l'exposition systémique ne devrait pas dépasser 50 %.

Il n'a pas été mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C, score de 10 à 15), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale

Il n'a pas été réalisé d'études pharmacocinétiques avec l'association lumacaftor/ivacaftor chez des

patients présentant une insuffisance rénale. Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec le lumacaftor administré seul, l'élimination urinaire du lumacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 8,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les urines, avec 0,18 % sous forme de lumacaftor inchangé). Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec l'ivacaftor administré seul, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les urines). Une analyse pharmacocinétique de population en fonction de la clairance de la créatinine ne montre pas de tendance chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 4.2).

Sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas été évaluées.

Sexe

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique du lumacaftor a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population à partir des données issues des études cliniques du lumacaftor administré en association avec l'ivacaftor. Les résultats n'indiquent pas de différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques du lumacaftor ou de l'ivacaftor entre les patients de sexe masculin et féminin. Aucune adaptation de la posologie en fonction du sexe n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Selon l'analyse PK de population présentée dans le tableau 11 ci-dessous, les expositions systémiques sont similaires chez les patients adultes et pédiatriques.

Tableau 11 : Exposition systémique moyenne (ET) du lumacaftor et de l'ivacaftor, par tranche d'âge

Tranche d'âge	Poids	Dose	ASC _{ss} moyenne (ET) du lumacaftor (µg·h/mL)	ASC _{ss} moyenne (ET) de l'ivacaftor (µg·h/mL)
Patients âgés de 1 à < 2 ans	7 kg à < 9 kg N = 1	Un sachet de lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg toutes les 12 heures	234	7,98
	9 kg à < 14 kg N = 44	Un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥ 14 kg N = 1	Un sachet de lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	116	5,82
Patients âgés de 2 à 5 ans	< 14 kg N = 20	Un sachet de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg toutes les 12 heures	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥ 14 kg N = 42	Un sachet de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 188 mg toutes les 12 heures	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patients âgés de 6 à < 12 ans	- N = 62	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patients âgés de 12 à < 18 ans	- N = 98	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Patients âgés de 18 ans et plus	- N = 55	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg toutes les 12 heures	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Remarque : les données d'exposition chez les patients âgés de moins de 18 ans sont issues des analyses PK de population. Les données d'exposition chez les patients adultes sont issues d'analyses non compartimentales.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lumacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mené d'études spécifiques pour évaluer le potentiel phototoxique du lumacaftor ; cependant, l'évaluation des données précliniques et cliniques disponibles ne semble pas indiquer de phototoxicité.

Ivacaftor

Dans les études en administrations réitérées, des effets ont été observés chez l'animal uniquement avec des expositions considérées comme suffisamment supérieures (> 25, > 35 et > 45 fois plus élevées

chez la souris, le chien et le rat respectivement) à l'exposition maximale de l'ivacaftor observée chez l'homme après administration d'Orkambi, et sont donc considérées comme ayant peu de signification clinique. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Pharmacologie de sécurité

L'ivacaftor a exercé un effet inhibiteur concentration-dépendant sur les courants des canaux hERG (*human ether-à-go-go related gene*) avec une CI_{15} de 5,5 μ M, comparativement à la C_{max} (1,5 μ M) de l'ivacaftor observée à la dose thérapeutique de lumacaftor/ivacaftor. Cependant, aucun allongement de l'espace QT induit par l'ivacaftor n'a été observé lors de l'étude de télémétrie chez le chien à des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ou lors de mesures électrocardiographiques (ECG) dans les études à doses répétées d'une durée allant jusqu'à 1 an à la dose de 60 mg/kg/jour chez le chien (C_{max} après 365 jours = 36,2 à 47,6 μ M). L'ivacaftor a entraîné une augmentation dose-dépendante, mais transitoire, des paramètres de la pression artérielle chez le chien à des doses orales uniques allant jusqu'à 60 mg/kg (voir rubrique 5.1).

Gestation et fertilité

L'ivacaftor n'a pas été tératogène après administration orale à des rates et lapines gravides pendant la période d'organogenèse du développement fœtal, à des doses correspondant respectivement à 7 fois (exposition de l'ivacaftor et de ses métabolites) et 46 fois environ l'exposition de l'ivacaftor chez l'homme à la dose thérapeutique de lumacaftor/ivacaftor. Aux doses maternotoxiques chez la rate, l'ivacaftor a entraîné des réductions du poids des fœtus, une augmentation de l'incidence de syndromes de la côte cervicale, d'hypoplasie costale, de côtes ondulées et d'irrégularités du sternum, y compris des fusions. La pertinence de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

L'ivacaftor a altéré la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles à la dose de 200 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 11 et 7 fois respectivement les expositions obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, composant d'Orkambi, d'après les ASC totales d'ivacaftor et de ses métabolites, extrapolées à partir des expositions au jour 90 à la dose de 150 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité à doses répétées de 6 mois et des expositions au 17^e jour de gestation dans l'étude pilote du développement embryonnaire et fœtal menées dans cette espèce), lorsque les mères étaient traitées avant la gestation et au cours des premiers stades de celle-ci. Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle et sur les indices de performance de reproduction n'a été observé aux doses \leq 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 8 et 5 fois respectivement celles obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, composant d'Orkambi, d'après les ASC totales d'ivacaftor et de ses métabolites, extrapolées à partir des expositions au jour 90 à la dose de 100 mg/kg/jour dans l'étude de toxicité à doses répétées de 6 mois et des expositions au 17^e jour de gestation dans l'étude du développement embryonnaire et fœtal menées dans cette espèce). Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

Développement périnatal et postnatal

L'ivacaftor n'a pas provoqué d'anomalies du développement dans les portées de rates gravides recevant des doses orales de 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 4 fois les expositions obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme d'ivacaftor, un des composants d'Orkambi, selon les ASC totales de l'ivacaftor et de ses métabolites) pendant toute la durée de la gestation jusqu'à la parturition et le sevrage. Les doses supérieures à 100 mg/kg/jour ont entraîné des taux de survie et des indices de lactation qui étaient respectivement de 92 % et 98 % des valeurs observées chez les animaux témoins, ainsi qu'une réduction du poids des petits.

Animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez des rats juvéniles ayant reçu l'ivacaftor à des doses représentant 0,32 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur la base de l'exposition systémique de

l'ivacaftor et de ses métabolites après administration d'ivacaftor en association avec le lumacaftor sous forme d'Orkambi. Il n'a pas été observé de cataractes chez les fœtus de rates traitées pendant la période d'organogenèse du développement fœtal, chez les petits exposés dans une certaine mesure par l'intermédiaire du lait avant le sevrage ni dans les études de toxicologie après administration répétée d'ivacaftor. La pertinence éventuelle de ces observations chez l'homme n'est pas connue.

Lumacaftor et ivacaftor

Les études de toxicologie en administration répétée impliquant l'administration concomitante de lumacaftor et d'ivacaftor n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme en termes de potentiel de toxicités additives et/ou synergiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Povidone (K30)
Laurilsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Le médicament mélangé est stable pendant une heure.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés Orkambi sont conditionnés en sachet en polyéthylène téréphtalate à orientation biaxiale/polyéthylène/aluminium/polyéthylène (BoPET/PE/aluminium/PE).

Boîtes de 56 sachets (4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlande du Nord
BT63 5UA
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
<p>Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) Selon un protocole accepté, le demandeur doit mener une étude d'efficacité à long terme pour comparer la progression de la maladie chez les enfants atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> âgés de 1 à 5 ans au moment de l'instauration du traitement par Orkambi par rapport à la progression dans une cohorte appariée parallèle d'enfants atteints de mucoviscidose n'ayant jamais reçu de traitement par Orkambi, en plus d'une cohorte longitudinale de témoins historiques.</p>	<p>Analyse intermédiaire : décembre 2022</p> <p>Rapport final : décembre 2025</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés pelliculés (4 boîtes de 28 comprimés).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orkambi 100/125 comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés

lumacaftor/ivacaftor

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Matin

Soir

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE - CONDITIONNEMENT MULTIPLE - AVEC BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 112 comprimés pelliculés (4 boîtes de 28 comprimés)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/001 112 comprimés pelliculés (4 boîtes de 28 comprimés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orkambi 200/125 comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTERIEURE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE

SANS BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/001 112 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés

lumacaftor/ivacaftor

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Matin
Soir

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

56 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Soulever ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orkambi 100/125 granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Indications d'utilisation

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure. Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Matin

Soir

Les doses des 7 jours doivent être utilisées avant d'entamer une nouvelle pochette.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/006

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orkambi 100 mg/125 mg granulés

lumacaftor/ivacaftor

Voie orale

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

56 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Soulever ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orkambi 150/188 granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Indications d'utilisation

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure. Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Matin

Soir

Les doses des 7 jours doivent être utilisées avant d'entamer une nouvelle pochette.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/007

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orkambi 150 mg/188 mg granulés

lumacaftor/ivacaftor

Voie orale

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTÉRIEURE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg de lumacaftor et 94 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

56 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Soulever ici pour ouvrir

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Orkambi 75/94 granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

lumacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg de lumacaftor et 94 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés

14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Indications d'utilisation

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure. Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Matin

Soir

Les doses des 7 jours doivent être utilisées avant d'entamer une nouvelle pochette.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1059/008

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Orkambi 75 mg/94 mg granulés

lumacaftor/ivacaftor

Voie orale

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés
Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés
lumacaftor/ivacaftor

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Orkambi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orkambi
3. Comment prendre Orkambi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Orkambi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orkambi et dans quels cas est-il utilisé ?

Orkambi contient deux substances actives, le lumacaftor et l'ivacaftor. C'est un médicament utilisé pour le traitement au long cours de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs d'une modification particulière (appelée mutation *F508del*) touchant le gène responsable de la synthèse d'une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui a un rôle important pour réguler le flux de mucus dans les poumons. Chez les personnes porteuses de la mutation, une protéine CFTR anormale est produite. Les cellules contiennent deux copies du gène *CFTR* ; Orkambi est utilisé chez les patients chez lesquels la mutation *F508del* est présente sur les deux copies du gène (patients homozygotes).

Le lumacaftor et l'ivacaftor agissent ensemble pour améliorer la fonction de la protéine CFTR anormale. Le lumacaftor augmente la quantité de protéines CFTR disponibles et l'ivacaftor aide la protéine anormale à mieux fonctionner.

Orkambi peut vous aider à respirer plus facilement en améliorant votre fonction pulmonaire. Vous pourrez également remarquer qu'il vous est plus facile de prendre du poids.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orkambi ?

Ne prenez jamais Orkambi :

- si vous êtes allergique au lumacaftor, à l'ivacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Orkambi.

Orkambi ne doit pas être utilisé chez les patients **chez qui la mutation *F508del* du gène *CFTR* n'est pas présente sur les deux copies du gène.**

Si vous avez été informé(e) que vous avez une maladie **du foie ou des reins**, parlez-en à votre médecin avant de prendre Orkambi car il pourra être nécessaire d'adapter la dose d'Orkambi.

Des anomalies des analyses de sang du bilan hépatique ont été observées fréquemment chez certains patients recevant Orkambi. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants, car ils pourraient être un signe de problèmes au niveau du foie :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines de couleur foncée ;
- confusion mentale.

Avant et pendant le traitement par Orkambi, en particulier la première année, votre médecin devra demander certaines analyses de sang pour contrôler le fonctionnement de votre foie.

Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Orkambi. Consultez immédiatement votre médecin si vous (ou la personne qui prend ce médicament) présentez l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide.

Des événements respiratoires tels qu'**essoufflement, oppression thoracique ou rétrécissement des voies respiratoires** ont été observés chez des patients qui débutaient un traitement par Orkambi, en particulier chez des patients dont la fonction pulmonaire est diminuée. Si votre fonction pulmonaire est diminuée, votre médecin vous surveillera peut-être plus étroitement au début du traitement par Orkambi.

Une **augmentation de la pression artérielle** a été observée chez certains patients traités par Orkambi. Il est possible que votre médecin surveille votre pression artérielle au cours de votre traitement par Orkambi.

Une **anomalie du cristallin de l'œil** (cataracte) sans effet sur la vision a été observée chez des enfants et adolescents recevant Orkambi ou l'ivacaftor seul (l'un des composants d'Orkambi). Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par Orkambi.

Orkambi n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu une **greffe d'organe**.

Enfants âgés de moins de 6 ans

Orkambi comprimés ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Une autre formulation de ce médicament (granulés en sachet) est mieux adaptée aux enfants âgés de moins de 6 ans ; adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Autres médicaments et Orkambi

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple :
télithromycine, clarithromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, érythromycine
- antiépileptiques (utilisés dans le traitement des convulsions [ou crises d'épilepsie]), par exemple :
phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
- benzodiazépines (utilisées dans le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil [insomnie], de l'agitation, etc.), par exemple :
midazolam, triazolam
- antifongiques (utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses), par exemple :
fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- immunosuppresseurs (utilisés après une transplantation d'organe), par exemple :
ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus
- médicaments à base de plantes, par exemple :
millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- médicaments anti-allergiques (utilisés dans le traitement des allergies et/ou de l'asthme), par exemple :
montélukast, fexofénadine
- antidépresseurs (utilisés dans le traitement de la dépression), par exemple :
citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- anti-inflammatoires (utilisés pour diminuer l'inflammation), par exemple :
ibuprofène
- antagonistes des récepteurs H₂ (utilisés pour diminuer les sécrétions acides de l'estomac), par exemple :
ranitidine
- glucosides cardiotoniques (utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et des troubles du rythme cardiaque appelés fibrillation auriculaire), par exemple :
digoxine
- anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins), par exemple :
warfarine, dabigatran
- contraceptifs (utilisés pour empêcher la survenue d'une grossesse) :
sous formes de contraceptifs oraux, injectables et implantables ainsi que dispositifs transdermiques ; cela peut inclure l'éthinylestradiol, la noréthistérone et d'autres progestatifs. Ces méthodes de contraception ne doivent pas être considérées comme suffisamment efficaces lorsqu'elles sont utilisées au cours d'un traitement par Orkambi.
- corticoïdes (utilisés pour traiter l'inflammation) tels que :
méthylprednisolone, prednisone
- inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et des ulcères) :
oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole
- antidiabétiques oraux (utilisés dans le traitement du diabète de type 2) :
répaglinide

Des cas de résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC, un composant actif du cannabis) ont été rapportés chez des patients recevant Orkambi. Votre médecin demandera peut-être un autre test afin de vérifier les résultats.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Il peut être préférable d'éviter d'utiliser Orkambi pendant la grossesse, si possible, et votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.

L'ivacaftor et le lumacaftor passent dans le lait maternel. Si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Orkambi. Votre médecin décidera de vous recommander d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par l'association lumacaftor/ivacaftor, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Orkambi pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses, susceptibles d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, ont été rapportées **chez des patients recevant l'ivacaftor**, un composant d'Orkambi. En cas de sensations vertigineuses, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines tant que ces symptômes persistent.

Si un enfant ressent des sensations vertigineuses pendant le traitement par Orkambi, il est recommandé qu'il ne fasse pas de bicyclette et n'effectue pas d'autres activités nécessitant toute son attention tant que ces symptômes persistent.

Orkambi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Orkambi ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Dose recommandée

La dose recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus est de 2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir (à 12 heures d'intervalle), soit un total de 4 comprimés par jour, à prendre avec un repas contenant des graisses.

Il existe différents dosages des comprimés d'Orkambi pour les différentes tranches d'âge. Vérifiez que vous avez reçu les comprimés correspondant aux doses correctes (voir ci-dessous).

Âge	Comprimés	Dose	
		Matin	Soir
6 à moins de 12 ans	Orkambi 100 mg/125 mg	2 comprimés	2 comprimés
12 ans et plus	Orkambi 200 mg/125 mg	2 comprimés	2 comprimés

Le traitement par Orkambi peut être débuté n'importe quel jour de la semaine.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères, il pourra être nécessaire que votre médecin réduise la dose d'Orkambi car votre foie n'éliminera pas le médicament aussi rapidement que chez les personnes ayant une fonction hépatique normale.

- **problèmes hépatiques modérés** : la dose pourra être réduite à 2 comprimés le matin et 1 comprimé le soir ;
- **problèmes hépatiques sévères** : la dose pourra être réduite à 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir. Votre médecin pourra décider de diminuer la fréquence d'administration en fonction de votre réponse au traitement et de la façon dont vous tolérez le médicament.

Mode d'administration

Orkambi doit être pris par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, fractionner ou dissoudre les comprimés.

Il est important de **prendre Orkambi avec un repas ou une collation contenant des graisses** pour obtenir la concentration adéquate du médicament dans le corps. Orkambi doit être pris immédiatement avant ou après un repas ou une collation contenant des graisses. Les repas et collations mentionnés dans les recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose ou les repas recommandés dans les conseils généraux de nutrition contiennent des quantités appropriées de graisses. Les repas ou collations contenant des graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Exemples d'autres aliments contenant des graisses :

- fromage, lait entier, laitages entiers ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- barres ou boissons nutritives.

Si vous avez pris plus d'Orkambi que vous n'auriez dû

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien. Si possible, ayez votre médicament et cette notice avec vous. Vous pourrez présenter des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après.

Si vous oubliez de prendre Orkambi

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de la prise oubliée, prenez la dose oubliée avec un repas ou une collation contenant des graisses. Sinon, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser les comprimés que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Orkambi

Vous devez continuer à prendre ce médicament comme vous le prescrit votre médecin, même si vous vous sentez bien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables observés avec Orkambi et avec l'ivacaftor administré seul (une des substances actives d'Orkambi) sont présentés ci-dessous et peuvent survenir lors du traitement par Orkambi.

Les effets indésirables graves d'Orkambi sont notamment une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, une atteinte hépatique et une aggravation d'une maladie hépatique sévère préexistante. La détérioration de la fonction hépatique peut être fatale. Ces effets indésirables graves sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;

- nausées ou vomissements ;
- confusion ;
- coloration foncée des urines.

Dépression

Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- toux productive ;
- congestion nasale ;
- essoufflement ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (mal au ventre) ;
- diarrhée ;
- augmentation des expectorations ;
- nausées ;
- rhume* ;
- sensations vertigineuses* ;
- modifications de la flore bactérienne dans le mucus*.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- oppression thoracique ;
- rétrécissement des voies respiratoires ;
- congestion des sinus* ;
- congestion nasale ou nez qui coule ;
- infection des voies respiratoires supérieures ;
- mal de gorge ;
- rougeur de la gorge* ;
- éruption cutanée ;
- flatulences (« gaz ») ;
- vomissements ;
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (créatine kinase sanguine) ;
- taux élevés d'enzymes hépatiques détectés par les analyses de sang ;
- règles irrégulières ou douloureuses ;
- douleur dans l'oreille, sensation anormale au niveau de l'oreille* ;
- perception d'un tintement dans les oreilles* ;
- rougeur dans l'oreille* ;
- troubles au niveau de l'oreille interne (sensations de vertige ou de tournoiement)* ;
- masse dans le sein*.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- règles anormales, incluant l'absence de règles ou des règles peu fréquentes, ou des règles plus fréquentes ou plus abondantes que d'habitude ;
- augmentation de la pression artérielle ;
- congestion de l'oreille* ;
- inflammation au niveau des seins* ;
- gonflement des seins chez les patients de sexe masculin* ;

- modifications des mamelons ou mamelons douloureux*.
- * Effets indésirables observés avec l'ivacaftor administré seul.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Les effets indésirables rapportés chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes et les adolescents. Cependant, des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées plus fréquemment chez les jeunes enfants que chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orkambi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orkambi

Les substances actives sont le lumacaftor et l'ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés et Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Les autres composants sont :

- noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, povidone (K30), laurilsulfate de sodium et stéarate de magnésium (voir « Orkambi contient du sodium » à la rubrique 2).
- pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, acide carminique (E120), laque aluminique bleu brillant FCF (E133) et laque aluminique d'indigotine (E132).
- encre d'impression : gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

Comment se présente Orkambi et contenu de l'emballage extérieur

Orkambi 100 mg/125 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés (comprimés) d'Orkambi 100 mg/125 mg sont des comprimés ovales de couleur rose (dimensions 14 x 7,6 x 4,9 mm) portant la mention « 1V125 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Orkambi 100 mg/125 mg est présenté en conditionnement de 112 comprimés pelliculés (4 boîtes contenant chacune 28 comprimés pelliculés).

Orkambi 200 mg/125 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés (comprimés) d'Orkambi 200 mg/125 mg sont des comprimés ovales de couleur rose (dimensions 14 x 8,4 x 6,8 mm) portant la mention « 2V125 » imprimée à l'encre noire sur une face.

Orkambi 200 mg/125 mg est présenté en conditionnement multiple de 112 comprimés pelliculés (4 boîtes contenant chacune 28 comprimés pelliculés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

Fabricant

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlande du Nord
BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Notice : Information du patient

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet
Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet
Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet
lumacaftor/ivacaftor

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant commence à prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Orkambi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne Orkambi
3. Comment Orkambi doit-il être pris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Orkambi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orkambi et dans quels cas est-il utilisé ?

Orkambi contient deux substances actives, le lumacaftor et l'ivacaftor. C'est un médicament utilisé pour le traitement au long cours de la mucoviscidose chez les patients âgés d'un an et plus et porteurs d'une modification particulière (appelée mutation *F508del*) touchant le gène responsable de la synthèse d'une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui a un rôle important pour réguler le flux de mucus dans les poumons. Chez les personnes porteuses de la mutation, une protéine CFTR anormale est produite. Les cellules contiennent deux copies du gène *CFTR* ; Orkambi est utilisé chez les patients chez lesquels la mutation *F508del* est présente sur les deux copies du gène (patients homozygotes).

Le lumacaftor et l'ivacaftor agissent ensemble pour améliorer la fonction de la protéine CFTR anormale. Le lumacaftor augmente la quantité de protéines CFTR disponibles et l'ivacaftor aide la protéine anormale à mieux fonctionner.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant prenne Orkambi ?

Votre enfant ne doit jamais prendre Orkambi :

- s'il est allergique au lumacaftor, à l'ivacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien avant que votre enfant prenne Orkambi.

Orkambi ne doit pas être utilisé chez les patients **chez qui la mutation *F508del* du gène *CFTR* n'est pas présente sur les deux copies du gène.**

Si vous avez été informé(e) que votre enfant a une maladie **du foie ou des reins**, parlez-en à son médecin avant que votre enfant prenne Orkambi car il pourra être nécessaire d'adapter la dose d'Orkambi.

Des anomalies des analyses de sang du bilan hépatique ont été observées fréquemment chez certains patients recevant Orkambi. Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants, car ils pourraient être un signe de problèmes au niveau du foie :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines de couleur foncée ;
- confusion mentale.

Avant et pendant le traitement par Orkambi, en particulier la première année, le médecin de votre enfant devra demander certaines analyses de sang pour contrôler le fonctionnement du foie de votre enfant.

Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Orkambi. Consultez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide.

Des événements respiratoires tels qu'**essoufflement, oppression thoracique ou rétrécissement des voies respiratoires** ont été observés chez des patients qui débutaient un traitement par Orkambi, en particulier chez des patients dont la fonction pulmonaire est diminuée. Si la fonction pulmonaire de votre enfant est diminuée, son médecin le surveillera peut-être plus étroitement au début du traitement par Orkambi.

Une **augmentation de la pression artérielle** a été observée chez certains patients traités par Orkambi. Il est possible que le médecin de votre enfant surveille la pression artérielle de votre enfant au cours de son traitement par Orkambi.

Une **anomalie du cristallin de l'œil** (cataracte) sans effet sur la vision a été observée chez des enfants et adolescents recevant Orkambi ou l'ivacaftor seul (l'un des composants d'Orkambi). Le médecin de votre enfant pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par Orkambi.

Orkambi n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu une **greffe d'organe**.

Enfants âgés de moins d'un an

On ne sait pas si Orkambi est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins d'un an. Par conséquent, Orkambi ne doit pas être utilisé chez ces enfants.

Autres médicaments et Orkambi

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

En particulier, informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend l'un des médicaments suivants :

- antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple :
télithromycine, clarithromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, érythromycine
- antiépileptiques (utilisés dans le traitement des convulsions [ou crises d'épilepsie]), par exemple :
phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne
- benzodiazépines (utilisées dans le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil [insomnie], de l'agitation, etc.), par exemple :
midazolam, triazolam
- antifongiques (utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses), par exemple :
fluconazole, kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
- immunosuppresseurs (utilisés après une transplantation d'organe), par exemple :
ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus
- médicaments à base de plantes, par exemple :
millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- médicaments anti-allergiques (utilisés dans le traitement des allergies et/ou de l'asthme), par exemple :
montélukast, fexofénadine
- antidépresseurs (utilisés dans le traitement de la dépression), par exemple :
citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- anti-inflammatoires (utilisés pour diminuer l'inflammation), par exemple :
ibuprofène
- antagonistes des récepteurs H₂ (utilisés pour diminuer les sécrétions acides de l'estomac), par exemple :
ranitidine
- glucosides cardiotoniques (utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et des troubles du rythme cardiaque appelés fibrillation auriculaire), par exemple :
digoxine
- anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins), par exemple :
warfarine, dabigatran
- contraceptifs (utilisés pour empêcher la survenue d'une grossesse) :
sous formes de contraceptifs oraux, injectables et implantables ainsi que dispositifs transdermiques ; cela peut inclure l'éthinylestradiol, la noréthistérone et d'autres progestatifs. Ces méthodes de contraception ne doivent pas être considérées comme suffisamment efficaces lorsqu'elles sont utilisées au cours d'un traitement par Orkambi.
- corticoïdes (utilisés pour traiter l'inflammation) tels que :
méthylprednisolone, prednisone
- inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et des ulcères) :
oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole
- antidiabétiques oraux (utilisés dans le traitement du diabète de type 2) :
répaglinide

Des cas de résultats faussement positifs des tests de dépistage urinaire du tétrahydrocannabinol (THC, un composant actif du cannabis) ont été rapportés chez des patients recevant Orkambi. Le médecin de votre enfant demandera peut-être un autre test afin de vérifier les résultats.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses, susceptibles d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, ont été rapportées **chez des patients recevant l'ivacaftor**, un composant d'Orkambi.

Si un enfant ressent des sensations vertigineuses pendant le traitement par Orkambi, il est recommandé qu'il ne fasse pas de bicyclette et n'effectue pas d'autres activités nécessitant toute son attention tant que ces symptômes persistent.

Orkambi contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Orkambi doit-il être pris ?

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin. Vérifiez auprès de son médecin en cas de doute.

Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui lui convient. Votre enfant doit continuer à utiliser tous ses autres médicaments, sauf si son médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Dose recommandée

La dose recommandée chez les patients âgés d'un an et plus est indiquée dans le tableau ci-dessous. Orkambi doit être pris le matin et le soir (à 12 heures d'intervalle), avec un repas contenant des graisses.

Il existe différents dosages d'Orkambi en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Vérifiez que la posologie correcte a été prescrite à votre enfant (voir ci-dessous).

Âge	Poids	Produit	Dose	
			Matin	Soir
1 à moins de 2 ans	7 kg à moins de 9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	9 kg à moins de 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	14 kg et plus	Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
2 à 5 ans	Moins de 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet
	14 kg et plus	Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet	1 sachet	1 sachet

Si votre enfant a des problèmes hépatiques modérés ou sévères, il pourra être nécessaire que son médecin réduise la dose d'Orkambi car le foie de votre enfant n'éliminera pas le médicament aussi rapidement que chez les enfants ayant une fonction hépatique normale.

- **problèmes hépatiques modérés** : la dose pourra être réduite à un sachet par jour le matin et un sachet tous les deux jours le soir ;
- **problèmes hépatiques sévères** : la dose pourra être réduite à un sachet par jour le matin, ou moins fréquemment. La dose du soir ne doit pas être administrée.

Mode d'administration

Orkambi doit être pris par voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Vous pouvez commencer à donner Orkambi à votre enfant n'importe quel jour de la semaine.

Comment donner Orkambi à votre enfant :

- Tenir le sachet de granulés avec le trait de coupe vers le haut.
- Agiter doucement le sachet pour que le contenu se dépose.
- Ouvrir le sachet en le déchirant ou en le découpant le long du trait de coupe.
- Mélanger tout le contenu d'un sachet avec une cuillère à café (5 mL) d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Les aliments semi-liquides ou les liquides adaptés à l'âge sont par exemple : compotes de fruits, purées de légumes, yaourts aromatisés, eau, lait, lait maternel, lait infantile ou jus de fruit.
- Une fois le médicament mélangé, il doit être immédiatement administré à votre enfant. Si cela n'est pas possible, il devra être administré au plus tard dans l'heure suivant la réalisation du mélange. Il convient de bien s'assurer que le mélange est ingéré immédiatement et en totalité.
- Un repas ou une collation riche en graisses doivent être pris immédiatement avant ou après le médicament (des exemples de repas ou collations riches en graisses sont présentés ci-dessous).

Il est important de **prendre Orkambi avec un repas ou une collation contenant des graisses** pour obtenir la concentration adéquate du médicament dans le corps. Les repas et collations mentionnés dans les recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose ou les repas recommandés dans les conseils généraux de nutrition contiennent des quantités appropriées de graisses. Les repas ou collations contenant des graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Exemples d'autres aliments contenant des graisses :

- fromage, lait maternel, lait infantile, lait entier, laitages entiers ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- barres ou boissons nutritives.

Si votre enfant a pris plus d'Orkambi qu'il n'aurait dû

Demandez conseil à son médecin ou à votre pharmacien. Si possible, ayez votre médicament et cette notice avec vous. Votre enfant pourra présenter des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après.

Si vous oubliez de donner Orkambi à votre enfant

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de la prise oubliée, donnez la dose oubliée avec un repas ou une collation contenant des graisses. Sinon, attendez et donnez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne donnez pas de dose double à votre enfant pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si vous arrêtez de donner Orkambi à votre enfant

Vous devez donner Orkambi à votre enfant aussi longtemps que son médecin le recommande. N'arrêtez pas sans l'avis de son médecin. Vous devez continuer à donner ce médicament comme le prescrit votre médecin, même si votre enfant se sent bien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables observés avec Orkambi et avec l'ivacaftor administré seul (une des substances actives d'Orkambi) sont présentés ci-dessous et peuvent survenir lors du traitement par Orkambi.

Les effets indésirables graves d'Orkambi sont notamment une augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, une atteinte hépatique et une aggravation d'une maladie hépatique sévère préexistante. La détérioration de la fonction hépatique peut être fatale. Ces effets indésirables graves sont peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100).

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :

- douleur ou gêne dans la région supérieure droite de l'abdomen ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- confusion ;
- coloration foncée des urines.

Dépression

Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- toux productive ;
- congestion nasale ;
- essoufflement ;
- maux de tête ;
- douleurs abdominales (mal au ventre) ;
- diarrhée ;
- augmentation des expectorations ;
- nausées ;
- rhume* ;
- sensations vertigineuses* ;
- modifications de la flore bactérienne dans le mucus*.

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- oppression thoracique ;
- rétrécissement des voies respiratoires ;
- congestion des sinus* ;
- congestion nasale ou nez qui coule ;
- infection des voies respiratoires supérieures ;
- mal de gorge ;

- rougeur de la gorge* ;
- éruption cutanée ;
- flatulences (« gaz ») ;
- vomissements ;
- augmentation du taux sanguin d'une enzyme (créatine kinase sanguine) ;
- taux élevés d'enzymes hépatiques détectés par les analyses de sang ;
- règles irrégulières ou douloureuses ;
- douleur dans l'oreille, sensation anormale au niveau de l'oreille* ;
- perception d'un tintement dans les oreilles* ;
- rougeur dans l'oreille* ;
- troubles au niveau de l'oreille interne (sensations de vertige ou de tournoiement)* ;
- masse dans le sein*.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- règles anormales, incluant l'absence de règles ou des règles peu fréquentes, ou des règles plus fréquentes ou plus abondantes que d'habitude ;
- augmentation de la pression artérielle ;
- congestion de l'oreille* ;
- inflammation au niveau des seins* ;
- gonflement des seins chez les garçons* ;
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux*.

* Effets indésirables observés avec l'ivacaftor administré seul.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

Les effets indésirables rapportés chez les enfants sont similaires à ceux observés chez les adultes et les adolescents. Cependant, des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées plus fréquemment chez les jeunes enfants que chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orkambi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que votre enfant n'utilise plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Orkambi

Les substances actives sont le lumacaftor et l'ivacaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 75 mg de lumacaftor et 94 mg d'ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 100 mg de lumacaftor et 125 mg d'ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 150 mg de lumacaftor et 188 mg d'ivacaftor.

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, povidone (K30) et laurilsulfate de sodium (voir « Orkambi contient du sodium » à la rubrique 2).

Comment se présente Orkambi et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés d'Orkambi sont de couleur blanche à blanc cassé.

Les granulés sont conditionnés en sachets.

Boîte de 56 sachets (contenant 4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

Fabricant

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Irlande du Nord
BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le lumacaftor/ivacaftor, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant le risque de survenue d'une dépression et des événements associés issues de notifications spontanées dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite et un dechallenge et rechallenge positifs, et dans le cadre des modifications apportées aux informations sur le produit de l'ELX/TEZ/IVA, de l'IVA/TEZ et de l'IVA en monothérapie, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le lumacaftor/ivacaftor et la dépression est au moins une possibilité raisonnable.

Au vu des données disponibles concernant l'allaitement issues de la littérature, une actualisation du texte concernant l'allaitement à la rubrique 4.6 du RCP est justifiée.

Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant le lumacaftor/ivacaftor doivent être modifiées en conséquence.

Après examen des recommandations du PRAC, le CHMP approuve les conclusions globales du PRAC et les motifs des recommandations.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au lumacaftor/ivacaftor, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le lumacaftor/ivacaftor demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.