

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr KALYDECO^{MD}

Comprimés d'ivacaftor à 150 mg
Granulés d'ivacaftor en sachets de 50 mg ou de 75 mg

Potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique

ATC R07AX02

Distribué par :
Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated
275, boulevard Armand-Frappier
Laval (Québec)
H7V 4A7

Date de préparation :
6 janvier 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 186827

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	35

Pr KALYDECO^{MD}

Comprimés d'ivacaftor à 150 mg
Granulés d'ivacaftor en sachets de 50 mg ou de 75 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé à 150 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Orale	Granulés à 50 mg, à 75 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

KALYDECO est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) :

- chez les patients âgés de 2 ans ou plus qui présentent une des mutations suivantes du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène *CFTR*) : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou *G970R*;
- chez les patients âgés de 18 ans ou plus qui présentent une mutation *R117H* du gène *CFTR*.

Emploi limité : KALYDECO n'est pas efficace chez les patients atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Gériatrie (≥ 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de KALYDECO chez les patients âgés de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hépatique/biliaire/pancréatique

Effet sur les épreuves de la fonction hépatique

Des taux élevés de transaminases (alanine transaminase [ALT] ou aspartate transaminase [AST]) ont été signalés chez des patients atteints de FK qui recevaient KALYDECO (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Insuffisance hépatique

L'emploi de KALYDECO n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques de surexposition. Dans de tels cas, la dose de départ doit être un comprimé ou un sachet de granulés KALYDECO tous les deux jours. La posologie peut ensuite être ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A

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

La posologie de KALYDECO doit être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Rénal

Insuffisance rénale

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

Ophthalmologique

Cataractes

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi de KALYDECO chez la femme enceinte n'a été réalisé. L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat à des doses d'environ 5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) (d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites après administration d'une dose de 200 mg/kg/jour chez la rate gravide). L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin par suite de l'administration de doses correspondant à environ 11 fois la DMRH (d'après l'ASC de l'ivacaftor après l'administration d'une dose de 100 mg/kg/jour à la lapine gravide). L'ivacaftor a diminué l'indice de fertilité et le nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables chez les rates par suite de l'administration de doses de 200 mg/kg/jour lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la grossesse (voir **TOXICOLOGIE**). Le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, KALYDECO ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent clairement le risque éventuel pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

L'ivacaftor est excrété dans le lait des rates lactantes. L'excrétion de l'ivacaftor dans le lait maternel de la femme est probable. Aucun essai n'a été réalisé sur les effets de l'ivacaftor chez les nourrissons allaités par une mère ayant pris le médicament. L'emploi de KALYDECO chez la femme qui allaite doit être envisagé seulement si les bienfaits escomptés pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de KALYDECO chez les patients âgés de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

En ce qui a trait à la mutation *R117H* du gène *CFTR*, l'efficacité de KALYDECO chez les patients âgés de 6 à 17 ans n'a pas été adéquatement établie. Les données sur l'innocuité sont intégrées au profil d'innocuité de l'essai 5 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Gériatrie (≥ 65 ans)

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Élévation des taux de transaminases (ALT ou AST) et surveillance

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez des patients atteints de FK qui prenaient KALYDECO (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il est recommandé d'évaluer le taux d'ALT et d'AST avant l'instauration du traitement par KALYDECO, tous les trois mois au cours de la première année du traitement, puis une fois par année par la suite. Chez les patients qui ont des antécédents de taux de transaminases élevés, l'augmentation de la fréquence des épreuves de la fonction hépatique doit être envisagée. Les patients qui présentent une élévation des taux de transaminases doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Le traitement doit être interrompu chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST se situe à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Lorsque les taux d'ALT ou d'AST sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement par KALYDECO.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le profil d'innocuité de KALYDECO est fondé sur six essais cliniques :

- **Essais 1 et 2 :** Deux essais cliniques contrôlés par placebo de 48 semaines menés auprès de 213 patients atteints de FK qui étaient âgés de 6 à 53 ans (109 patients ont reçu de l'ivacaftor et 104 ont reçu un placebo) et présentaient une mutation *G551D* du gène *CFTR*. Les patients ont reçu 150 mg de KALYDECO ou un placebo par voie orale 2 fois par jour.
- **Essai 3 :** Essai contrôlé par placebo de 16 semaines mené auprès de 140 patients atteints de FK qui étaient âgés de 12 à 52 ans et étaient homozygotes à l'égard de la mutation *F508del*.

- **Essai 4 :** Essai croisé de 8 semaines mené auprès de 39 patients atteints de FK qui étaient âgés de 6 à 57 ans et présentaient une mutation *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* du gène *CFTR*.
- **Essai 5 :** Essai contrôlé par placebo de 24 semaines mené auprès de 69 patients atteints de FK qui étaient âgés de 6 à 68 ans et présentaient une mutation *R117H* du gène *CFTR*.
- **Essai 6 :** Essai ouvert de 24 semaines mené auprès de 34 patients atteints de FK qui étaient âgés de 2 à moins de 6 ans et présentaient une mutation *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* du gène *CFTR*. Sur les 34 patients inscrits, 32 étaient porteurs de la mutation *G551D*, et 2 de la mutation *S549N*.

Le profil d'innocuité général de KALYDECO est fondé sur les données regroupées des essais 1, 2 et 3, qui ont été menés auprès de 353 patients atteints de FK. Sur ces 353 patients, 221 ont reçu KALYDECO et 132 ont reçu un placebo pendant une période de 16 à 48 semaines. La proportion de patients qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'événements indésirables était de 2 % pour les patients des groupes KALYDECO et de 5 % pour les patients des groupes placebo. Les effets indésirables les plus fréquents chez les 221 patients traités par KALYDECO étaient la céphalée (17 %), les infections des voies respiratoires supérieures (16 %), la congestion nasale (16 %), les nausées (10 %), les éruptions cutanées (10 %), la rhinite (6 %), les étourdissements (5 %), l'arthralgie (5 %) et la présence de bactéries dans les expectorations (5 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents, qui sont survenus chez plus d'un patient traité par KALYDECO, étaient les douleurs abdominales, l'élévation des taux d'enzymes hépatiques et l'hypoglycémie. Tous ces effets sont survenus chez moins de 1 % des patients.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Patients atteints de FK âgés de plus de 6 ans et présentant une mutation d'activation G551D (essais 1 et 2)

L'incidence des effets indésirables ci-dessous est fondée sur les données regroupées des essais 1 et 2. Le Tableau 1 montre les effets indésirables qui sont survenus chez au moins 5 % des patients traités par KALYDECO lorsque le taux d'incidence dépassait d'au moins 3 % celui des groupes placebo.

Tableau 1 – Incidence des effets indésirables du médicament chez au moins 5 % des patients présentant une mutation *G551D* du gène *CFTR* traités par KALYDECO dans les essais de phase 3 lorsque le taux d’incidence dépassait d’au moins 3 % celui des groupes placebo

	KALYDECO n = 109 (%)	Placebo n = 104 (%)
Infections et infestations		
Infections des voies respiratoires supérieures (IVRS)	24 (22)	14 (14)
Nasopharyngite	16 (15)	12 (12)
Rhinite	8 (7)	4 (4)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	26 (24)	17 (16)
Étourdissements	10 (9)	1 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Congestion nasale	22 (20)	16 (15)
Douleur oropharyngée	24 (22)	19 (18)
Congestion des sinus	8 (7)	4 (4)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	17 (16)	13 (13)
Diarrhée	14 (13)	10 (10)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Éruptions cutanées	14 (13)	7 (7)
Épreuves		
Bactéries dans les expectorations	8 (7)	4 (4)

Le profil d'innocuité des patients atteints de FK qui ont participé aux autres essais cliniques (essais 3 à 6) était semblable à celui qui avait été observé dans le cadre des essais contrôlés par placebo de 48 semaines (essais 1 et 2).

Description de quelques effets indésirables particuliers

Événements touchant les voies respiratoires supérieures

Au cours des essais 1 et 2, l'incidence de plusieurs événements touchant les voies respiratoires supérieures était plus élevée chez les patients traités par KALYDECO que chez

les patients des groupes placebo. Le taux d'IVRS était de 22 % chez les patients traités par KALYDECO, comparativement à 14 % chez les patients des groupes placebo. Chez les patients traités par KALYDECO, d'autres événements touchant les voies respiratoires dont l'incidence était au moins 3 % supérieure à celle observée dans les groupes placebo étaient la douleur oropharyngée (22 %), la congestion nasale (20 %), la nasopharyngite (15 %), la rhinite (7 %) et la congestion des sinus (7 %). Aucun de ces événements ne s'est révélé grave et aucun patient traité par KALYDECO n'a abandonné le traitement en raison d'événements touchant les voies respiratoires supérieures.

Élévations des taux de transaminases

Dans le cadre des essais 1, 2 et 3, l'incidence des taux maximaux de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 ou > 3 fois la LSN était de 2 %, 2 % et 6 % chez les patients traités par KALYDECO, et de 2 %, 2 % et 8 % chez les patients des groupes placebo, respectivement. Au total, 2 patients (2 %) qui recevaient un placebo et 1 patient (0,5 %) traité par KALYDECO ont abandonné définitivement le traitement en raison de taux élevés de transaminases, tous à plus de 8 fois la LSN. En tout, 2 patients traités par KALYDECO ont présenté des effets indésirables graves sous forme d'élévation des taux de transaminases hépatiques, mais aucun n'a présenté de tels effets parmi ceux qui avaient reçu un placebo.

Au cours de l'essai 6, l'incidence des élévations des taux de transaminases (ALT ou AST) > 3 fois la LSN était de 14,7 % (5/34). Les 5 patients concernés présentaient des taux maximaux d'ALT ou d'AST > 8 fois la LSN. Ces taux sont revenus aux valeurs initiales suivant l'interruption du traitement par KALYDECO. L'élévation des taux de transaminases était plus courante chez les patients qui présentaient des taux anormaux de transaminases au départ. Le traitement par KALYDECO a été définitivement abandonné chez un patient dans le cadre de cet essai (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'ivacaftor est un substrat sensible du CYP3A. Tout produit médicinal qui altère l'activité du CYP3A peut influencer sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor. L'ivacaftor est aussi un faible inhibiteur du CYP3A et de la glycoprotéine P (gpP). L'administration de KALYDECO peut accroître l'exposition générale aux produits médicinaux qui sont des substrats du CYP3A ou de la gpP, ce qui pourrait augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et les effets indésirables qu'ils peuvent provoquer. L'emploi concomitant de KALYDECO peut accroître les concentrations des produits médicinaux qui sont des substrats du CYP2C9. La prudence est de mise lorsque le patient prend d'autres médicaments (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles entre l'ivacaftor et les inhibiteurs du CYP3A

Médicament	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs puissants du CYP3A			
Kétoconazole	EC	$\uparrow 8,5 \times ASC_{0-\infty}$ Exposition substantiellement accrue	Réduction de la dose d'ivacaftor, de sorte que le patient prenne 1 comprimé ou 1 sachet de granulés 2 fois par semaine*.
Par exemple : Itraconazole Posaconazole Voriconazole Clarithromycine	T	$\uparrow ASC_{0-\infty}$ Potentiel d'exposition substantiellement accru	Réduction de la dose d'ivacaftor, de sorte que le patient prenne 1 comprimé ou 1 sachet de granulés 2 fois par semaine*.
Inhibiteurs modérés du CYP3A			
Fluconazole	EC	$\uparrow 3 \times ASC_{0-12\text{ h}}$ Exposition accrue	Réduction de la dose d'ivacaftor, de sorte que le patient prenne 1 comprimé ou 1 sachet de granulés 1 fois par jour*.
Par exemple : Érythromycine	T	$\uparrow ASC_{0-12\text{ h}}$ Potentiel d'exposition accru	Réduction de la dose d'ivacaftor, de sorte que le patient prenne 1 comprimé ou 1 sachet de granulés 1 fois par jour*.
Légende : EC = essai clinique; T = Théorie * Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir des détails.			

Ciprofloxacine

La coadministration de l'ivacaftor et de la ciprofloxacine n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'ivacaftor. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire au cours de la coadministration de KALYDECO et de la ciprofloxacine.

Inducteurs du CYP3A

La coadministration de l'ivacaftor et de la rifampine, puissant inducteur du CYP3A, a réduit l'exposition à l'ivacaftor (ASC) d'environ 9 fois. Par conséquent, la coadministration de l'ivacaftor et de puissants inducteurs du CYP3A, comme la rifampine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), n'est pas recommandée.

La coadministration de l'ivacaftor et d'inducteurs modérés du CYP3A peut réduire l'exposition à l'ivacaftor et, par conséquent, réduire l'efficacité de KALYDECO.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé au cours de la coadministration de KALYDECO et d'inducteurs faibles du CYP3A.

Effet possible de l'ivacaftor sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A, de la gpP ou du CYP2C9

Selon les résultats d'études précliniques, l'ivacaftor et son métabolite M1 peuvent inhiber le CYP3A et la gpP. Chez l'humain, sa coadministration avec le midazolam, substrat sensible du CYP3A, a augmenté de 1,5 fois l'exposition au midazolam, ce qui correspond à une légère inhibition du CYP3A par l'ivacaftor. L'administration concomitante avec la digoxine, substrat sensible de la gpP, a augmenté de 1,3 fois l'exposition à la digoxine, ce qui correspond à une légère inhibition de la gpP. L'administration de KALYDECO peut accroître l'exposition générale aux médicaments qui sont des substrats du CYP3A, de la gpP, ou des deux, ce qui peut accroître ou prolonger leurs effets thérapeutiques et les événements indésirables qu'ils peuvent provoquer. Il faut administrer KALYDECO avec prudence et surveiller l'apparition d'effets indésirables liés à la benzodiazépine lorsqu'on utilise le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam. Il faut faire preuve de prudence et assurer une surveillance adéquate lors de l'administration concomitante de KALYDECO et des substrats sensibles du CYP3A, de la gpP, ou des deux, comme la digoxine, la cyclosporine ou le tacrolimus.

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le rapport international normalisé (RIN) durant la coadministration avec la warfarine.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient une ou plusieurs composantes qui inhibent modérément le CYP3A. Sa consommation au cours d'un traitement par KALYDECO peut accroître les concentrations plasmatiques d'ivacaftor. Les aliments qui renferment du pamplemousse ou de l'orange de Séville doivent être évités pendant le traitement par KALYDECO.

Interactions médicament-herbe médicinale

La coadministration de KALYDECO et de produits à base d'herbes médicinales qui sont des inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. le millepertuis) peut réduire l'efficacité du médicament et n'est donc pas recommandée.

Effets du médicament sur le style de vie

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Des étourdissements ont été signalés par des patients traités par KALYDECO. Cet effet peut altérer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les patients qui ont des étourdissements doivent être avisés de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner de machines jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent.

La prise de KALYDECO chez les enfants doit être supervisée par un parent ou un soignant. Les enfants doivent être avisés de ne pas faire de bicyclette ou d'autres activités qui exigent de la vigilance jusqu'à ce qu'ils connaissent les effets de KALYDECO sur leur acuité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

La posologie recommandée de comprimés KALYDECO chez les adultes est de 150 mg (un comprimé) par voie orale toutes les 12 heures (dose quotidienne totale de 300 mg) avec des aliments qui contiennent des matières grasses. Le contenu en matières grasses des repas et des collations recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique est adéquat. Parmi les exemples de repas contenant des matières grasses se trouvent les repas préparés avec du beurre ou de l'huile ou ceux qui contiennent des œufs, du fromage, des noix, du lait entier ou de la viande.

Pédiatrie

Enfants âgés de 6 ans ou plus

La posologie recommandée de comprimés KALYDECO chez les enfants âgés de 6 ans ou plus est la même que chez les adultes, soit 150 mg (un comprimé) par voie orale toutes les 12 heures (dose quotidienne totale de 300 mg) avec des aliments qui contiennent des matières grasses.

Enfants âgés de 2 à < 6 ans

La posologie recommandée de granulés KALYDECO chez les enfants âgés de 2 à < 6 ans dépend de leur poids, conformément aux données du Tableau 3.

Tableau 3 - Posologie en fonction du poids corporel chez les enfants âgés de 2 à < 6 ans

Poids corporel	Posologie de KALYDECO	Posologie quotidienne totale
< 14 kg	Un sachet de 50 mg toutes les 12 heures	100 mg/jour
≥ 14 kg	Un sachet de 75 mg toutes les 12 heures	150 mg/jour

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé en entier avec 1 cuillerée à thé (5 mL) d'aliments mous ou de liquide appropriés selon l'âge du patient et consommé en entier. Les aliments mous ou le liquide doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Une fois mélangé, le produit s'est révélé stable durant une heure. Il doit donc être consommé au cours de cette période. Quelques exemples d'aliments mous ou

de liquides comprennent les fruits ou les légumes en purée, le yogourt, la compote de pommes, l'eau, le lait ou le jus (sauf le jus de pamplemousse). Chaque dose doit être prise juste avant ou juste après des aliments contenant des matières grasses. Si les granulés KALYDECO sont mélangés à des aliments, ils ne peuvent être conservés pour plus tard.

L'efficacité et l'innocuité de KALYDECO chez les patients âgés de moins de 2 ans n'ont pas été évaluées.

Les données sur l'efficacité de KALYDECO chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans sont extrapolées à partir des données sur l'efficacité du médicament chez les patients âgés de 6 ans ou plus et sont appuyées sur les analyses pharmacocinétiques menées auprès de cette population qui ont révélé des taux d'exposition similaires chez les adultes et les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans.

Modification posologique chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique

La posologie de KALYDECO doit être réduite de sorte que le patient prenne un comprimé ou un sachet de granulés, une fois par jour, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). On doit utiliser KALYDECO avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh) en commençant par administrer un comprimé ou un sachet de granulés tous les deux jours. La posologie peut ensuite être modifiée selon la tolérance et la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Modification posologique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du CYP3A (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)

Quand KALYDECO est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. le kétoconazole), la posologie doit être réduite comme suit :

- Chez les patients âgés de 6 ans ou plus : 1 comprimé de 150 mg, 2 fois par semaine.
- Chez les patients âgés de 2 à < 6 ans dont le poids corporel est < 14 kg : 1 sachet de granulés de 50 mg, 2 fois par semaine.
- Chez les patients âgés de 2 à < 6 ans dont le poids corporel est \geq 14 kg : 1 sachet de granulés de 75 mg, 2 fois par semaine.

Quand KALYDECO est administré en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. la fluconazole), la posologie doit être réduite comme suit :

- Chez les patients âgés de 6 ans ou plus : 1 comprimé de 150 mg, 1 fois par jour.
- Chez les patients âgés de 2 à < 6 ans dont le poids corporel est < 14 kg : 1 sachet de granulés de 50 mg, 1 fois par jour.
- Chez les patients âgés de 2 à < 6 ans dont le poids corporel est \geq 14 kg : 1 sachet de granulés de 75 mg, 1 fois par jour.

Les aliments contenant du pamplemousse ou de l'orange de Séville doivent être évités.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise avec des aliments contenant des matières grasses le plus tôt possible dans les 6 heures suivant l'heure où elle aurait dû être prise. S'il s'est écoulé plus de 6 heures après le moment où la dose aurait dû être prise, celle-ci doit être omise complètement, et la dose suivante doit être prise à l'heure normalement prévue.

SURDOSAGE

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

Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec KALYDECO.

Des doses d'ivacaftor allant jusqu'à 500 mg/kg et jusqu'à 2 000 mg/kg ont été administrées respectivement à des rats et à des souris. Ces doses correspondent à 13 et à 27 fois la dose quotidienne thérapeutique de 300 mg recommandée chez les patients âgés de 6 ans ou plus, respectivement.

La dose unique la plus élevée utilisée dans le cadre d'un essai clinique était de 800 mg. Elle a été administrée sous forme de solution et n'a donné lieu à aucun événement indésirable lié au traitement.

La dose répétée la plus élevée utilisée dans le cadre d'un essai clinique visant à évaluer l'effet de KALYDECO sur les électrocardiogrammes (ÉCG) chez des sujets en bonne santé était de 450 mg (sous forme de comprimés) toutes les 12 heures durant 4,5 jours (9 doses). Les événements indésirables signalés à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo incluaient les étourdissements et la diarrhée.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'ivacaftor est un potentialisateur sélectif de la protéine CFTR. La protéine CFTR forme un canal chlorure présent à la surface des cellules épithéliales de nombreux organes. L'ivacaftor augmente le transport du chlorure en potentialisant la probabilité d'ouverture (ou d'activation) du canal lié à la protéine CFTR.

Pharmacodynamique

Évaluation des concentrations de chlorure dans la sueur

Dans le cadre des essais cliniques menés chez des patients qui présentaient une mutation *G551D* du gène *CFTR*, KALYDECO a permis d'obtenir des réductions statistiquement significatives des concentrations de chlorure dans la sueur. Dans le cadre de deux essais cliniques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (essai 1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus et essai 2 chez des patients âgés de 6 à 11 ans), la différence entre les deux traitements (KALYDECO et le placebo) sur le plan de la variation moyenne des concentrations de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 24 était de -48 mmol/L (IC à 95 %; plage : -51 à -45) et de -54 mmol/L (IC à 95 %; plage : -62 à -47), respectivement. Ces variations ont persisté durant 48 semaines.

Dans le cadre d'un essai clinique mené chez des patients présentant une mutation *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou *G970R*, KALYDECO a entraîné une réduction statistiquement significative de la concentration de chlorure dans la sueur. La différence entre les deux traitements sur le plan de la variation moyenne des concentrations de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 8 était de -49 mmol/L (IC à 95 %; plage : -57 à -41).

Dans le cadre d'un essai clinique ouvert de phase 3 mené auprès de 34 patients âgés de 2 à < 6 ans qui présentaient l'une des mutations susmentionnées, les participants ont reçu 50 mg ou 75 mg d'ivacaftor, 2 fois par jour (essai 6). La variation absolue moyenne des concentrations de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 24 était de -47 mmol/L (IC à 95 %; plage : -58 à -36).

Dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo mené auprès de patients atteints de FK qui présentaient une mutation *R117H* du gène *CFTR* (essai 5), la concentration moyenne de chlorure dans la sueur chez les patients âgés de 18 ans ou plus était de 71 mmol/L au départ. La différence entre les deux traitements sur le plan de la variation moyenne des concentrations de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 24 chez les patients âgés de 18 ans ou plus était de -22 mmol/L (IC à 95 %; plage : -26 à -17).

Évaluation de l'ÉCG

L'effet de doses multiples d'ivacaftor de 150 mg et de 450 mg administrées 2 fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'un essai approfondi de l'intervalle QT mené à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et par agent de comparaison actif (la moxifloxacine à 400 mg) et prévoyant 4 permutations chez 72 sujets en bonne santé. Dans le cadre d'un essai permettant de déceler des effets légers, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 95 % du plus grand intervalle QTc ajusté en fonction du placebo et corrigé en fonction de la valeur de départ, selon la méthode de Fridericia (QTcF), se situait sous la marque de 10 ms, soit le seuil requis par la réglementation.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires chez les volontaires en bonne santé et les patients atteints de FK d'âge adulte. Le Tableau 4 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor chez des sujets en bonne santé suivant l'administration d'une dose unique de 150 mg par voie orale, prise à jeun et non à jeun.

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (É.-T.) de l'ivacaftor suivant l'administration d'une dose unique de 150 mg chez des sujets adultes en bonne santé (n = 18)

	C_{max} (ng/mL)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-∞} (ng*h/mL)	Clairance apparente (L/h)	Volume de distribution apparent (L)
À jeun	218 (110)	16,7 (4,9)	3 620 (1 840)	50,6 (21,8)	1 230 (707)
Non à jeun	768 (233)	12 (2,7)	10 600 (5 260)	17,3 (8,4)	286 (149)

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de 150 mg à des volontaires en bonne santé à jeun, les concentrations plasmatiques de pointe ont été atteintes en environ 4 heures (t_{max}), et les valeurs moyennes (É.-T.) de l'ASC_{0-∞} et de la C_{max} étaient de 3 620 (1 840) ng*h/mL et de 218 (110) ng/mL, respectivement. Dans le cadre du même essai, l'administration orale d'une dose unique de 150 mg à des sujets non à jeun a donné lieu à une augmentation substantielle de l'exposition : l'ASC_{0-∞} était de 10 600 (5 260) ng*h/mL et la C_{max}, de 768 (233) ng/mL. Le t_{max} est demeuré inchangé.

Après chaque dose administrée à intervalle de 12 heures, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'ivacaftor ont été atteintes aux jours 3 à 5, et le coefficient d'accumulation se situait dans une plage de 2,2 à 2,9.

L'exposition à l'ivacaftor a augmenté d'environ 2,5 à 4 fois lorsque le médicament était administré avec des aliments contenant des matières grasses. Par conséquent, KALYDECO doit être administré avec des aliments contenant des matières grasses. La valeur médiane (plage) du t_{max} est d'environ 4,0 (plage de 3,0 à 6,0) heures chez les personnes non à jeun.

L'effet des aliments sur l'absorption de l'ivacaftor est similaire, que KALYDECO soit administré sous forme de granulés ou de comprimés à 150 mg.

Distribution

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

Le volume apparent de distribution de l'ivacaftor est similaire chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de FK. Après l'administration orale de 150 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires en bonne santé non à jeun, la valeur moyenne (É.-T.) du volume de distribution apparent était de 353 (122) L.

Métabolisme

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

Excrétion

Suivant l'administration orale, l'essentiel de l'ivacaftor (88 %) est éliminé dans les fèces après conversion métabolique. Environ 65 % de la dose totale d'ivacaftor est excrétée sous la forme de ses deux principaux métabolites, M1 et M6, dont 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6. Une proportion négligeable d'ivacaftor inchangé est excrétée dans l'urine. La demi-vie terminale apparente est d'environ 12 heures après une dose unique prise non à jeun. La clairance apparente (Cl/F) de l'ivacaftor est semblable chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de FK. La Cl/F moyenne (É.-T.) d'une dose unique de 150 mg était de 17,3 (8,4) L/h chez les adultes en bonne santé.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

L'exposition à l'ivacaftor était similaire chez les patients âgés de 2 à < 6 ans qui avaient reçu 50 mg de granulés KALYDECO toutes les 12 heures (poids < 14 kg) ou 75 mg de granulés KALYDECO toutes les 12 heures (poids ≥ 14 kg) et chez les adultes qui avaient reçu un comprimé KALYDECO dosé à 150 mg toutes les 12 heures.

Sexe

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques en fonction des données démographiques tirées d'essais cliniques sur KALYDECO a révélé qu'il n'y a aucune différence pertinente sur le plan clinique entre la clairance de l'ivacaftor chez les hommes et chez les femmes.

Insuffisance hépatique

La C_{max} de l'ivacaftor chez des patients adultes présentant une fonction hépatique modérément altérée (stade B de la classification de Child-Pugh, soit un score de 7 à 9) était semblable à celle chez des sujets en bonne santé appariés quant aux paramètres démographiques, mais l'ASC_{0-∞} était environ 2 fois plus élevée chez les premiers que chez les seconds. En raison de ces résultats, il est recommandé de réduire la dose de KALYDECO de manière à administrer un comprimé ou un sachet de granulés une fois par jour chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. L'effet de l'insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh, soit un score de 5 à 6) sur les

paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor n'a fait l'objet d'aucune étude, mais on suppose que l'augmentation de l'ASC_{0-∞} de l'ivacaftor serait inférieure à 2 fois. Ainsi, aucune modification de la dose n'est requise chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère. L'effet de l'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh, soit un score de 10 à 15) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor n'a fait l'objet d'aucune étude. Le taux d'augmentation de l'exposition chez ces patients est inconnu, mais on suppose qu'il serait substantiellement plus élevé que celui observé chez des patients qui présenteraient une insuffisance hépatique modérée. Lorsque les bienfaits escomptés du traitement surpassent les risques, on doit utiliser KALYDECO avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave en commençant par l'administration d'un comprimé ou d'un sachet de granulés tous les deux jours, puis en modifiant la posologie selon la tolérance et la réponse clinique du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale

Aucune évaluation de la pharmacocinétique de KALYDECO chez des patients atteints d'insuffisance rénale n'a été réalisée. Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée puisque l'excrétion urinaire de l'ivacaftor inchangé est minime (< 0,01 %) et que l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites est minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale a été récupérée dans l'urine dans le cadre d'une évaluation pharmacocinétique chez l'humain). Il est toutefois recommandé d'utiliser KALYDECO avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine égale ou inférieure à 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale au stade ultime (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C; des écarts de courte durée entre 15 et 30 °C sont acceptables.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mise au rebut de médicaments inutilisés ou périmés

L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et l'élimination dans les ordures ménagères doit être évitée. Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, si possible.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

KALYDECO (ivacaftor) est présenté sous forme de comprimé bleu clair pour administration orale en forme de capsule. Chaque comprimé porte l'inscription « V 150 » imprimée en noir d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre.

KALYDECO (ivacaftor) est également présenté sous forme de granulés blanc à blanc cassé pour administration orale (sucrés, mais sans saveur ajoutée) dans un sachet unidose contenant 50 mg ou 75 mg d'ivacaftor.

Composition

Comprimés KALYDECO à 150 mg - Chaque comprimé contient 150 mg d'ivacaftor et les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, lactose monohydraté, laque d'aluminium carmin d'indigo, laurylsulfate de sodium, PEG 3350, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et talc. L'encre d'imprimerie contient de l'hydroxyde d'ammonium, de la laque en écailles, de l'oxyde de fer noir et du propylèneglycol.

Granulés KALYDECO - Chaque sachet de granulés (les granulés sont des mini comprimés) contient 50 mg ou 75 mg d'ivacaftor et les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose et sucralose.

Conditionnement

Formats offerts :

Comprimés KALYDECO à 150 mg :

- Plaquette alvéolée contenant 56 comprimés enrobés par film.
- Flacon contenant 60 comprimés enrobés par film.

Sachets de granulés KALYDECO de 50 mg ou de 75 mg :

- Boîte de 56 sachets (56 sachets unidose contenant chacun 50 mg d'ivacaftor)
- Boîte de 56 sachets (56 sachets unidose contenant chacun 75 mg d'ivacaftor)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

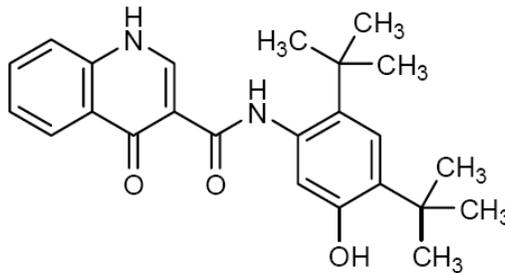
Dénomination commune : ivacaftor (INN)

Nom chimique : *N*-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphényl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide ou *N*-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

Formule moléculaire : $C_{24}H_{28}N_2O_3$

Masse moléculaire : 392,49

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : KALYDECO est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 0,05 microgramme/mL).

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique et méthodologie des essais

La méthodologie et l'aspect démographique des essais cliniques réalisés sur KALYDECO sont résumés dans le Tableau 5 ci-après.

Tableau 5 - Essais 1, 2, 3, 4, 5 (KALYDECO comparé à un placebo) et essai 6

Numéro de l'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 1 (sujets présentant une mutation <i>G551D-CFTR</i>)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles et doses multiples	KALYDECO à raison de 150 mg ou placebo, par voie orale, toutes les 12 heures avec des aliments, durant 48 semaines	161	26 ans (12 à 53 ans)	Masculin : 48 % Féminin : 52 %
Essai 2 (sujets présentant une mutation <i>G551D-CFTR</i>)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles et doses multiples	KALYDECO à raison de 150 mg ou placebo, par voie orale, toutes les 12 heures avec des aliments, durant 48 semaines	52	9 ans (6 à 12 ans)	Masculin : 48 % Féminin : 52 %
Essai 3 (sujets homozygotes à l'égard de la mutation <i>F508del-CFTR</i>)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles et doses multiples	KALYDECO à raison de 150 mg ou placebo, par voie orale, toutes les 12 heures avec des aliments, durant 16 semaines	140	23 ans (12 à 52 ans)	Masculin : 53 % Féminin : 47 %
Essai 4 (sujets présentant au moins une des mutations d'activation non <i>G551D</i> suivantes : <i>G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R</i> ou <i>G970R</i>).	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes de permutation et doses multiples	KALYDECO à raison de 150 mg ou placebo, par voie orale, toutes les 12 heures avec des aliments, durant 8 semaines	39	23 ans (6 à 57 ans)	Masculin : 56 % Féminin : 44 %

Essai 5 (sujets présentant une mutation <i>R117H-CFTR</i>)	Essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles	KALYDECO à raison de 150 mg ou placebo, par voie orale, toutes les 12 heures avec des aliments, durant 24 semaines	69	31 ans (6 à 68 ans)	Masculin : 44 % Féminin : 56 %
Essai 6 (Les sujets admissibles à l'essai étaient atteints de FK et présentaient une mutation <i>G551D</i> , <i>G1244E</i> , <i>G1349D</i> , <i>G178R</i> , <i>G551S</i> , <i>G970R</i> , <i>S1251N</i> , <i>S1255P</i> , <i>S549N</i> , ou <i>S549R</i> du gène <i>CFTR</i>)	Essai ouvert à répartition non aléatoire avec doses multiples	50 mg de granulés KALYDECO ou 75 mg de granulés KALYDECO, selon le poids, par voie orale, toutes les 12 heures, durant 24 semaines	34	De 2 à < 6 ans (âge moyen : 3 ans)	Masculin : 82 % Féminin : 18 %

Essai 1

Dans le cadre de l'essai 1, on a évalué 161 patients atteints de FK et présentant une mutation *G551D-CFTR* qui étaient âgés de 12 ans ou plus (âge moyen : 26 ans) et dont le VEMS atteignait 40 à 90 % de la valeur prédite lors de la sélection (VEMS moyen de 64 % de la valeur prédite au départ [plage : 32 % à 98 %]).

Essai 2

Dans le cadre de l'essai 2, on a évalué 52 patients atteints de FK et présentant une mutation *G551D-CFTR* qui étaient âgés de 6 à 11 ans (âge moyen : 9 ans) et dont le VEMS prédit atteignait 40 à 105 % de la valeur prédite lors de la sélection (VEMS moyen de 84 % de la valeur prédite au départ [plage : 44 % à 134 %]).

Essai 4

Dans le cadre de l'essai 4, on a évalué 39 patients atteints de FK et présentant une mutation *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou *G970R* du gène *CFTR* qui étaient âgés de 6 ans ou plus (âge moyen : 23 ans) et dont le VEMS était ≥ 40 % de la valeur prédite lors de la sélection (VEMS moyen de 78 % de la valeur prédite au départ [plage : 43 % à 119 %]).

Essai 5

Dans le cadre de l'essai 5, on a évalué 69 patients atteints de FK et présentant une mutation *R117H* qui étaient âgés de 6 ans ou plus (âge moyen : 31 ans). Le VEMS des patients qui étaient âgés de 12 ans ou plus était de 40 à 90 % de la valeur prédite au départ, et le VEMS

des patients qui étaient âgés de 6 à 11 ans était de 40 à 105 % de la valeur prédite au départ. En général, le VEMS moyen était de 73 % de la valeur prédite au départ (plage : 33 % à 106 %). Au sein de la population de patients indiquée, soit les patients âgés de 18 ans ou plus, le VEMS moyen était de 65 % de la valeur prédite au départ (plage : 33 % à 93 %).

Les patients avaient un indice de masse corporelle (IMC) bien préservé (moyenne générale : 23,8 kg/m²), et une proportion importante d'entre eux ne présentait pas d'altération de la fonction pancréatique, comme en témoignait le faible taux de recours au traitement substitutif des enzymes pancréatiques (pancréatine : 11,6 %; pancrélipase : 5,8 %). Les patients chez qui on a décelé la présence persistante des bactéries *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* dans les expectorations au moment de la sélection et ceux qui présentaient une fonction hépatique anormale définie par des résultats ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale à au moins 3 épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST, PA, GGT, bilirubine totale) ont été exclus.

Résultats des essais

Détermination de la marge posologique

La marge posologique pour le programme clinique a essentiellement été déterminée au moyen d'un essai à double insu contrôlé par placebo avec groupes de permutation mené chez 39 adultes (âge moyen : 31 ans) de race blanche atteints de FK dont le VEMS était ≥ 40 % de la valeur prédite. Au total, 20 patients dont le VEMS médian de la valeur prédite était de 56 % au départ (plage : 42 % à 109 %) ont reçu 25, 75 ou 150 mg de KALYDECO, ou un placebo, toutes les 12 heures, durant 14 jours. Parallèlement, 19 patients dont le VEMS médian de la valeur prédite était de 69 % (plage : 40 % à 122 %) au départ ont reçu 150 ou 250 mg de KALYDECO, ou un placebo, toutes les 12 heures, durant 28 jours. La dose de 150 mg toutes les 12 heures a été jugée appropriée, surtout en raison des améliorations de la fonction pulmonaire (par rapport au VEMS préthérapeutique) qui ont été observées et des variations des paramètres pharmacodynamiques (concentrations de chlorure dans la sueur et différence de potentiel de l'épithélium nasal). La posologie biquotidienne s'appuie principalement sur la demi-vie plasmatique terminale apparente d'environ 12 heures. L'établissement de la dose de KALYDECO à 150 mg chez les enfants âgés de 6 à 11 ans s'appuie sur l'atteinte de valeurs pharmacocinétiques comparables à celles notées chez les adultes lors de l'évaluation des paramètres principaux.

Efficacité

L'efficacité de KALYDECO chez les patients atteints de FK qui présentent une mutation *G551D* du gène *CFTR* a été évaluée dans le cadre de 2 essais cliniques de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo auxquels ont participé 213 patients atteints de FK dont l'état clinique était stable (109 ont reçu 150 mg de KALYDECO 2 fois par jour). Tous les participants admissibles de ces essais ont été inscrits à un essai de prolongation ouvert.

Les patients chez qui on a décelé la présence persistante des bactéries *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* dans les expectorations au

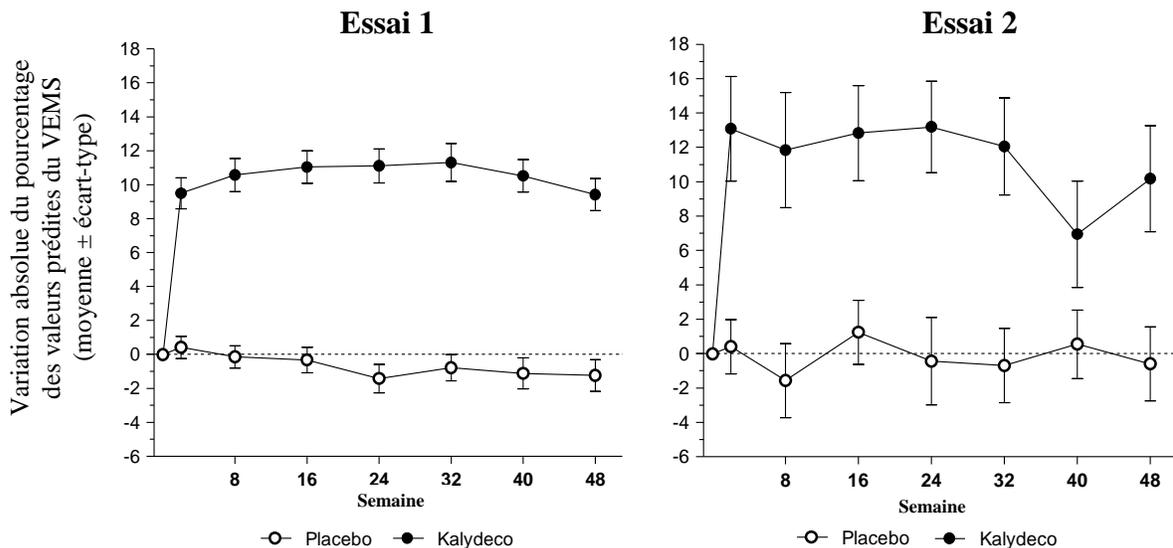
moment de la sélection et ceux qui présentaient une fonction hépatique anormale définie par des résultats ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale à au moins 3 épreuves de la fonction hépatique (ALT, AST, PA, GGT, bilirubine totale) ont été exclus.

Dans les deux essais, les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit KALYDECO à 150 mg, soit un placebo, toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses durant 48 semaines en plus de leur traitement habituel contre la FK (p. ex. tobramycine ou dornase alpha). L'utilisation de solutions salines hypertoniques pour inhalation n'était pas permise pendant l'essai.

Le paramètre d'efficacité principal des deux essais était l'amélioration de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre l'instauration du traitement et la semaine 24.

Dans les deux essais, le traitement par KALYDECO a produit une amélioration significative du VEMS. La différence thérapeutique entre KALYDECO et le placebo pour ce qui est de la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 24 était de l'ordre de 10,6 points de pourcentage ($p < 0,0001$) dans l'essai 1 et de 12,5 points de pourcentage ($p < 0,0001$) dans l'essai 2 (Figure 1). Ces variations ont persisté durant 48 semaines. Une amélioration du pourcentage du VEMS prédit a été observée chez les participants à l'étude sans égard à l'âge, à la gravité de la maladie, au sexe et à la région géographique.

Figure 1. Variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS depuis le départ*



* Le paramètre d'évaluation principal a été mesuré à la semaine 24.

Autres paramètres d'évaluation clinique

Les autres variables d'efficacité comprenaient la variation absolue des concentrations de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 24, la variation absolue du poids entre le départ et la semaine 48 et la variation absolue des scores respiratoires regroupés (adultes et enfants) obtenus au questionnaire modifié sur la fibrose kystique (CFQ-R) entre le départ et la semaine 24. (Le CFQ-R est un outil spécifique à la FK qui permet de déterminer la qualité de vie liée à la santé évaluée par le patient. Il comprend des volets généraux et des volets sur la FK.) Le volet sur la fonction respiratoire a été utilisé comme outil d'évaluation des symptômes respiratoires pertinents sur le plan clinique, dont la toux, la respiration sifflante, la congestion, la production d'expectorations et la difficulté à respirer. Le temps écoulé avant le premier épisode d'exacerbation pulmonaire survenu au cours des 48 premières semaines a aussi été évalué dans le cadre de l'essai 1. Aux fins de l'évaluation, l'exacerbation pulmonaire a été définie par un changement d'antibiothérapie (intraveineuse, par inhalation ou orale) rendu nécessaire en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes ou symptômes prédéfinis touchant les sinus ou les poumons. Les patients traités par KALYDECO ont présenté une diminution du risque d'exacerbations pulmonaires et une diminution des symptômes de FK statistiquement significatives (dans l'essai 1 seulement), et leur poids corporel a augmenté (voir le Tableau 6). Les données sur le poids, exprimées par l'indice de masse corporelle normalisé selon l'âge et le sexe des patients âgés de moins de 20 ans, étaient conformes à la variation absolue de poids par rapport au départ.

Tableau 6 - Effet de KALYDECO sur d'autres paramètres d'efficacité évalués dans le cadre des essais 1 et 2

Paramètre	Essai 1		Essai 2	
	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Variation absolue moyenne du score de symptomatologie de la FK par rapport au départ (points)^b				
À la semaine 24	8,1 (4,7 – 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4 – 13,5)	0,1092
À la semaine 48	8,6 (5,3 – 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6 – 11,8)	0,1354
Variation absolue moyenne des concentrations de chlorure dans la sueur par rapport au départ (mmol/L)				
À la semaine 24	-47,9 (-51,3 – -44,5)	< 0,0001	-54,3 (-61,8 – -46,8)	< 0,0001
À la semaine 48	-48,1 (-51,5 – -44,7)	< 0,0001	-53,5 (-60,9 – -46,0)	< 0,0001
Risque relatif d'exacerbation pulmonaire				
À la semaine 24	0,40 ^c	0,0016	n. a.	n. a.
À la semaine 48	0,46 ^c	0,0012	n. a.	n. a.
Variation absolue moyenne du poids corporel par rapport au départ (kg)				
À la semaine 24	2,8 (1,8 – 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9 – 2,9)	0,0004
À la semaine 48	2,7 (1,3 – 4,1)	0,0001	2,8 (1,3 – 4,2)	0,0002
IC : intervalle de confiance; n. a. : non analysé en raison de la faible incidence des événements				
^a Différence entre les traitements = effet de KALYDECO - effet du placebo				
^b Évaluée au moyen du questionnaire modifié sur la fibrose kystique (CFQ-R)				
^c Rapport de risque relatif au temps écoulé avant la première exacerbation pulmonaire				

Essai 3

L'essai 3 était un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles d'une durée de 16 semaines auquel ont participé 140 patients atteints de FK âgés de 12 ans ou plus qui étaient homozygotes à l'égard de la mutation *F508del* du gène *CFTR* et dont les valeurs prédites du VEMS étaient ≥ 40 %. Le paramètre d'évaluation principal était l'amélioration de la fonction pulmonaire définie par la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 16. Le traitement par KALYDECO n'a produit aucune amélioration du VEMS, comparativement au placebo. Aucune différence significative n'a été notée non plus entre les patients traités par KALYDECO et ceux qui ont reçu un placebo pour ce qui est des paramètres d'évaluation secondaires (variation des symptômes de FK, variation du poids ou variation des concentrations de chlorure dans la sueur).

Essai 4

L'essai 4 était un essai de phase 3 à 2 volets, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes de permutation (volet 1) et comportant un essai de prolongation ouvert (volet 2) dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor chez des patients atteints de FK qui présentent une mutation d'activation non *G551D* du gène *CFTR* (*G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou *G970R*). Les patients qui se sont rendus à la fin du volet 1 ont ensuite participé au volet 2 de l'essai en mode ouvert d'une durée de 16 semaines.

Dans le cadre de l'essai 4, on a évalué 39 patients atteints de FK âgés de 6 ans ou plus (âge moyen : 23 ans) dont le VEMS atteignait ≥ 40 % de la valeur prédite au départ (VEMS moyen de 78 % de la valeur prédite [plage : 43 % à 119 %]).

Dans le premier volet, les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un ratio de 1:1 pour recevoir 150 mg d'ivacaftor ou un placebo toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses pendant 8 semaines en plus du traitement contre la FK qui leur avait été prescrit au cours de la première période de traitement. Les patients ont ensuite reçu l'autre traitement pendant 8 semaines, selon le schéma par permutation. Un intervalle sans traitement de 4 à 8 semaines a été observé entre les 2 périodes de traitement. L'utilisation de solutions salines hypertoniques pour inhalation n'était pas permise pendant l'essai.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était l'amélioration de la fonction respiratoire selon la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 8 du traitement. La différence entre l'ivacaftor et le placebo était de 10,7 points de pourcentage ($p < 0,0001$). Des améliorations sur le plan du pourcentage du VEMS prédit ont été observées, sans égard à l'âge, à la gravité de la maladie, au sexe, à la région géographique et au statut à l'égard de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* au départ. Dans le cadre de cet essai, une amélioration statistiquement significative du VEMS a été observée au jour 15, et cette amélioration a perduré jusqu'à la semaine 8.

Le traitement à l'ivacaftor a eu des effets constants et statistiquement significatifs selon tous les paramètres d'évaluation secondaires que sont la variation absolue depuis le départ des valeurs d'IMC et des scores-z de l'IMC relatif à l'âge ($0,7 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,0001$ et 0,3 point; $p = 0,0010$, respectivement) et le score respiratoire au questionnaire CFQ-R (9,6 points; $p = 0,0004$), comparativement au placebo. Ensemble, ces résultats révèlent les effets positifs du traitement à l'ivacaftor sur les paramètres d'évaluation pulmonaires et extrapulmonaires.

Essai 5

L'essai 5 était un essai clinique de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ivacaftor auquel ont participé 69 patients âgés de 6 ans ou plus présentant une mutation *R117H* du gène *CFTR*. Tous les participants admissibles de ces essais ont été inscrits à un essai de prolongation ouvert.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un ratio de 1:1 pour recevoir 150 mg de KALYDECO (n = 34) ou un placebo (n = 35) toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses durant 24 semaines en plus du traitement contre la FK qui leur avait été prescrit.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était l'amélioration de la fonction respiratoire selon la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 24 du traitement. La différence entre les deux traitements pour ce qui est de la variation absolue moyenne du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 24 était de 2,1 points de pourcentage, ce qui n'est pas significatif sur le plan statistique ($p = 0,1979$).

L'analyse de sous-groupes formés selon l'âge était prédéterminée dans le cadre du protocole de cet essai.

Analyse du sous-groupe de patients âgés de moins de 18 ans

L'efficacité relativement au VEMS moyen n'a pas encore été adéquatement établie.

Analyse du sous-groupe de patients âgés de 18 ans ou plus

Le traitement à l'ivacaftor (n = 24) a donné lieu à une amélioration significative de la variation absolue du pourcentage des valeurs prédites du VEMS entre le départ et la semaine 24, comparativement au placebo (n = 26). La différence entre les traitements était de 5,0 points de pourcentage ($p = 0,0119$).

Parmi les autres variables d'efficacité analysées, on compte la variation absolue de la concentration de chlorure dans la sueur entre le départ et la semaine 24, la variation absolue de l'IMC à la semaine 24 et la réduction des symptômes de fibrose kystique à la semaine 24, déterminée à l'aide du score respiratoire obtenu au questionnaire CFQ-R. La différence entre les traitements pour ce qui est de la variation absolue de l'IMC depuis le départ était de 0,31 kg/m² (IC à 95 % [plage : -1,9 à 2,5]). La différence entre les traitements pour ce qui est du score respiratoire obtenu au questionnaire à la semaine 24 était de 12,6 points (IC à 95 % [plage : 5,0 à 20,3]).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Principales propriétés pharmacodynamiques

L'ivacaftor a potentialisé le transport du chlorure par la protéine CFTR-G551D *in vitro*, tant dans des cellules recombinantes de rongeurs porteurs de la mutation exprimée que dans des cellules de l'épithélium bronchique humain (EBH) isolées des bronches d'un patient atteint de FK porteur à la fois de la mutation G551D et de la mutation F508del. Dans les cellules recombinantes de rongeurs porteurs de la mutation G551D-CFTR, le traitement à l'ivacaftor a entraîné une augmentation 55 fois plus importante du transport du chlorure par rapport au départ.

L'activité pharmacologique des principaux métabolites de l'ivacaftor présents dans la circulation chez l'humain, soit les métabolites M1 (hydroxyméthyl-ivacaftor) et M6 (carboxylate d'ivacaftor), a été testée dans des cellules cultivées de l'EBH porteuses des mutations *G551D* et *F508del*-EBH (études en chambre de Ussing). Le métabolite M1 a potentialisé le transport du chlorure à médiation CFTR avec une puissance d'environ 1/6^e de celle de l'ivacaftor et est considéré actif sur le plan pharmacologique. Le métabolite M6 a été associé à une puissance inférieure à 1/50^e de celle de l'ivacaftor *in vitro* et n'est pas considéré actif sur le plan pharmacologique.

Paramètres pharmacologiques de l'innocuité

L'ivacaftor a été évalué *in vitro* en vue de déterminer ses effets hors cible sur une grande variété de récepteurs et d'enzymes au moyen d'épreuves de liaison sur des ligands radioactifs et de déterminer ses interactions avec divers canaux ioniques. L'ivacaftor n'a pas formé de liaison puissante avec ces cibles et n'a pas altéré la fonction de celles-ci de façon importante, ce qui indique un faible potentiel d'effets hors cible. Durant les épreuves électrophysiologiques, l'ivacaftor a seulement modérément inhibé le Ca_v1.2 (CI₅₀ = 1,3 µM) et le K_v1.5 (CI₅₀ = 3,4 µM) et a eu peu ou pas d'activité mesurable (CI₅₀ > 10 µM) sur les autres canaux sodiques, calciques et potassiques testés.

L'ivacaftor a entraîné une inhibition liée à la concentration des courants de queue du hERG (gène éther-à-go-go humain), avec une CI₁₅ de 5,5 µM. Cependant, aucun allongement de l'intervalle QT lié à l'ivacaftor n'a été observé dans le cadre d'une étude de télémétrie où des doses uniques pouvant atteindre 60 mg/kg ont été administrées à des chiens ni lors de l'évaluation des ÉCG réalisés dans le cadre d'essais sur l'administration de doses répétées de 60 mg/kg/jour durant une période maximale de 1 an à des chiens. L'ivacaftor a produit une augmentation liée à la dose, mais transitoire, des paramètres de la tension artérielle chez le chien après l'administration orale de doses uniques pouvant atteindre 60 mg/kg.

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

Pharmacocinétique

Les résultats d'études *in vivo* sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de l'ivacaftor chez la souris, le rat, le lapin et le chien ont montré que l'ivacaftor administré sous forme de suspension aqueuse orale était rapidement absorbé, le pourcentage d'absorption allant de 30 % à 100 %. La perméabilité apparente de l'ivacaftor *in vitro*, mesurée au moyen d'une épreuve de cellules Caco-2, est élevée, ce qui suggère que l'absorption intestinale chez l'humain après l'administration orale du médicament sera forte.

Des tests de transport bidirectionnel réalisés sur des cellules rénales canines de la lignée Madin-Darby (MDCK) avec la protéine 1 humaine résistante à de nombreux médicaments (MDR1, aussi connue sous l'appellation *glycoprotéine P* ou *gpP*) transfectée de façon stable ont démontré que l'ivacaftor n'est pas un substrat de sortie de la gpP. Des études *in vitro* sur des cellules Caco-2 et MDCK-MDR-1 recombinantes ont aussi montré que l'ivacaftor et son métabolite M6 ne sont pas des substrats de la gpP, alors que son métabolite M1 l'est. Cependant, les études ont établi que l'ivacaftor et son métabolite M1 inhibent le transport de la digoxine *in vitro*, ce qui indique une inhibition de la gpP *in vitro*.

L'exposition générale à l'ivacaftor avait tendance à augmenter durant l'administration répétée de doses à teneurs toxiques administrées par la voie orale à des souris, des rats, des lapins et des chiens, peut-être à cause d'une accumulation plasmatique, et le temps écoulé pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (t_{max}) augmentait avec la dose. De plus, pour ce qui est de l'exposition générale aux principaux métabolites de l'ivacaftor (données non illustrées), l'exposition au métabolite M1 était plus élevée que l'exposition au métabolite M6 chez les trois espèces testées (souris, rat et chien), et l'exposition aux métabolites M1 et M6 était inférieure à l'exposition à l'ivacaftor chez ces mêmes espèces.

La liaison aux protéines de l'ivacaftor et de ses métabolites M1 et M6 était élevée (> 98 %) *in vitro* dans le plasma de la souris, du rat, du chien et de l'humain tout comme la liaison à des composants protéïniques isolés du plasma humain. L'ivacaftor ne s'est pas lié *in vivo* à des tissus contenant de la mélanine. Le passage transplacentaire de l'ivacaftor marqué au ^{14}C par suite de l'administration d'une dose unique par voie orale à des rates et à des lapines gravides a eu lieu, mais l'exposition des fœtus à l'ivacaftor était faible et variable. L'ivacaftor marqué au ^{14}C s'accumulait dans le lait des rates lactantes.

L'ivacaftor a principalement été excrété dans les fèces de toutes les espèces évaluées.

Les résultats de tests d'inhibition *in vitro* ont suggéré que l'ivacaftor et son métabolite M1 pourraient avoir un potentiel d'interaction médicament-médicament, car ils inhibent le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP3A et la gpP.

TOXICOLOGIE

La toxicité de l'ivacaftor a été évaluée au moyen de tests de toxicité aiguë, de toxicité de doses répétées, de toxicité génétique, de carcinogénicité, de toxicité pour le développement et la reproduction et de tolérance locale, entre autres.

Toxicité aiguë

L'ivacaftor a montré un faible potentiel de toxicité aiguë par suite de l'administration de doses uniques élevées tant chez la souris (dose maximale tolérée [DMT] = 2 000 mg/kg) que chez le rat (DMT = 500 mg/kg). Aucun effet indésirable lié à l'ivacaftor n'a été observé à des doses de 13 à 27 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), selon un rapport de mg/kg (en supposant un poids humain de 50 kg).

Toxicité de doses répétées

L'ivacaftor a été testé dans le cadre d'études sur des doses répétées durant une période maximale de 3 mois chez la souris, de 6 mois chez le rat et de 12 mois chez le chien. Le seul organe cible pour lequel une toxicité a été observée est le foie de la souris et du rat. Des valeurs biochimiques et/ou des signes morphologiques indiquant une hépatotoxicité ont été observés par suite de l'administration de doses élevées chez la souris (≥ 600 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 3 mois) et chez le rat (≥ 200 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 3 mois et ≥ 100 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 6 mois). Chez la souris, les principales altérations révélées par la pathologie clinique après 3 mois d'administration étaient des taux élevés d'alanine amino-transférase (ALT), de phosphatase alcaline (PA) et d'électrolytes sériques, comparativement au groupe témoin, et des taux de cholestérol et de glucose plus faibles, accompagnés d'un minuscule foyer de nécrose hépatocellulaire chez quelques individus seulement. Les principales altérations liées à l'ivacaftor relevées par la pathologie clinique chez le rat (comparativement au groupe témoin) comprenaient la prolongation du temps de prothrombine (TP) et du temps thromboplastine partielle activée (TTPA); l'augmentation des taux d'ALT, de gamma-glutamyltransférase (GGT), de protéine totale et de l'azote uréique du sang (BUN); des variations des électrolytes sériques; et un taux plus faible de bicarbonate. L'examen histopathologique a révélé des augmentations du poids du foie liées à la dose accompagnées de nécrose hépatocellulaire centrolobulaire et d'inflammation aiguë et subaiguë chez quelques rats et de cellules inflammatoires mixtes observées dans le foie à l'occasion. En général, les augmentations des enzymes hépatiques n'étaient pas trois fois plus importantes que la normale.

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

Dans le cadre des études de toxicité chronique, la somme des expositions à l'ivacaftor et à ses principaux métabolites par suite de l'administration de la dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le rat (50 mg/kg/jour) et chez le chien (60 mg/kg/jour) était d'au moins 4,4 à 5,2 et 2,5 à 3,4 fois plus élevée que la somme des ASC_{0-24h} (117,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) à l'état d'équilibre escomptées par suite de l'administration de la dose thérapeutique recommandée chez l'humain, respectivement (les expositions ont été obtenues à l'aide d'une analyse non compartimentale d'échantillons peu nombreux prélevés aux fins d'analyses pharmacocinétiques dans le cadre de l'essai 4).

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

Des études d'une durée de 2 ans chez la souris et le rat visant à évaluer le potentiel carcinogène de l'ivacaftor ont démontré l'absence d'effet carcinogène chez ces deux espèces. À la dose non carcinogène (200 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), les expositions du plasma de la souris à l'ivacaftor étaient d'environ 4 à 7 fois les taux plasmatiques mesurés chez l'humain après un traitement à l'ivacaftor. À la dose non carcinogène (50 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), les expositions du plasma du rat à l'ivacaftor étaient d'environ 16 à 29 fois les taux plasmatiques mesurés chez l'humain après un traitement à l'ivacaftor et 6 à 9 fois la somme des ASC pour l'ivacaftor et ses principaux métabolites (les expositions ont été obtenues à l'aide d'une analyse non compartimentale d'échantillons peu nombreux prélevés aux fins d'analyses pharmacocinétiques dans le cadre de l'essai 4).

Toxicité pour le développement et la reproduction

L'ivacaftor a réduit les indices de fertilité et de performance de reproduction chez les rats et les rates par suite de l'administration d'une dose de 200 mg/kg/jour (environ 8 et 5 fois la DMRH, respectivement, lorsque l'ASC de l'ivacaftor et celle de ses métabolites sont additionnées; les expositions ont été obtenues à l'aide d'une analyse non compartimentale d'échantillons peu nombreux prélevés aux fins d'analyses pharmacocinétiques dans le cadre de l'essai 4). Une réduction du poids des vésicules séminales chez les mâles et une fréquence accrue de diestrus prolongé chez les femelles ont été observées par suite de l'administration de 200 mg/kg/jour. L'ivacaftor a diminué l'indice de fertilité et le nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables chez les rates par suite de l'administration de doses de 200 mg/kg/jour lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la grossesse. Aucun effet n'a été observé sur les indices de fertilité et de performance de reproduction des rates et des rats par suite de l'administration de ≤ 100 mg/kg/jour (environ 3 fois la DMRH lorsque l'ASC de l'ivacaftor et celle de ses métabolites sont additionnées). L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène lorsque la dose administrée ne dépassait pas 200 mg/kg/jour par voie orale chez les rates gravides ou 100 mg/kg/jour chez les lapines gravides durant l'organogenèse, stade de développement du fœtus. L'ivacaftor n'a pas non plus entraîné de problème du développement (apprentissage et mémoire, capacité de reproduction) chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur grossesse et jusqu'à la naissance et au sevrage de leur progéniture. Les métabolites M1 et M6 n'ont pas été mesurés directement dans les études de toxicité pour le développement et la reproduction.

Des cataractes ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu 10 mg/kg/jour ou plus d'ivacaftor du jour 7 au jour 35 de leur vie (environ 0,17 et 0,27 fois la DMRH lorsque l'ASC de l'ivacaftor et celle de ses métabolites sont additionnées chez les mâles et les femelles, respectivement; les expositions ont été obtenues à l'aide d'une analyse non

compartimentale d'échantillons peu nombreux prélevés aux fins d'analyses pharmacocinétiques dans le cadre de l'essai 4). Ce constat n'a pas été fait chez les individus plus âgés. La signification de ces constats pour l'humain demeure inconnue.

Autres toxicités

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

RÉFÉRENCES

1. Ramsey B, Davies J, McElvaney G, Tullis E, Bell S, Dřevínek P, Griese M, McKone E, Wainwright C, Konstan M, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe S, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn S; for the VX08-770-102 Study Group. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3; 365(18):1663-72.
2. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez C, Geller DE, for the VX08-770-104 Study Group. Ivacaftor in Subjects with Cystic Fibrosis who are Homozygous for the *F508del-CFTR* Mutation. *Chest*. 2012;142(3):718-24.
3. Accurso F, Rowe S, Clancy JP, Boyle M, Dunitz J, Durie P, Sagel S, Hornick D, Konstan M, Donaldson S, Moss R, Pilewski J, Rubenstein R, Uluer A, Aitken M, Freedman S, Rose L, Mayer-Hamblett N, Dong Q, Zha J, Stone A, Olson E, Ordoñez C, Campbell P, Ashlock M, Ramsey B, Effect of VX-770 in persons with Cystic Fibrosis and the *G551D-CFTR* Mutation. *N Engl J Med* 2010 Nov 18; 363(21):1991-2003.

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

Pr KALYDECO^{MD}
Comprimés d'ivacaftor
Granulés d'ivacaftor

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer ou avant que votre enfant commence à prendre **KALYDECO** et à chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament.

N'oubliez pas qu'il ne doit pas remplacer les directives de votre médecin ou du médecin de votre enfant. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état médical et de votre traitement ou de l'état médical et du traitement de votre enfant et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **KALYDECO**.

Quelles sont les raisons d'utiliser KALYDECO?

KALYDECO est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) :

- chez les patients âgés de 2 ans ou plus qui présentent une des mutations particulières du gène FK suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou *G970R*;
- chez les patients âgés de 18 ans ou plus qui présentent une mutation *R117H* du gène FK.

KALYDECO n'est pas indiqué chez les personnes atteintes de fibrose kystique qui portent deux copies de la mutation *F508del*.

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

Quels sont les effets de KALYDECO?

KALYDECO appartient à une catégorie de médicaments appelés « *potentialisateurs du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* ». La protéine CFTR forme un canal à la surface de la cellule qui permet à des particules telles que le chlorure de pénétrer la cellule et d'en sortir, contribuant ainsi à l'équilibre eau-sel. KALYDECO aide ce canal formé de la protéine CFTR à s'ouvrir plus souvent et à laisser passer plus de chlorure.

KALYDECO est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 150 mg

Granulés : 50 mg et 75 mg

Quels sont les ingrédients de KALYDECO?

Ingrédients médicinaux : ivacaftor

Ingrédients non médicinaux dans les comprimés de 150 mg :

Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, lactose monohydraté, laque d'aluminium carmin d'indigo, laurylsulfate de sodium, PEG 3350, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypermellose et talc. L'encre d'imprimerie contient de l'hydroxyde d'ammonium, de la laque en écailles, de l'oxyde de fer noir et du propylène glycol.

Ingrédients non médicinaux dans les granulés de 50 mg et de 75 mg :

Croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, mannitol, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypermellose et sucralose.

Ne prenez pas KALYDECO si :

Vous êtes allergique à l'ivacaftor ou à tout ingrédient non médicinal qui entre dans la composition de ce médicament.

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

- avez une maladie des reins ou du foie;
- présentez une anomalie du cristallin (cataracte). Votre médecin pourrait recommander des examens de la vue avant et après votre traitement par KALYDECO;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si KALYDECO peut nuire au fœtus. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez KALYDECO pendant votre grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si KALYDECO passe dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez KALYDECO pendant que vous allaiterez.

Autres mises en garde à connaître :

Conduire et faire fonctionner des machines : la prise de KALYDECO peut être associée à des étourdissements. Avant de conduire ou de faire fonctionner des machines, attendez de voir comment vous répondez à KALYDECO. **Chez les enfants :** vous ou la personne qui soigne votre enfant devez le superviser lorsqu'il prend KALYDECO. Attendez de voir si votre enfant présente des étourdissements après la prise de KALYDECO avant de le laisser faire de la bicyclette ou toute autre activité qui nécessite son entière attention.

Résultats anormaux aux analyses de sang :

KALYDECO peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin déterminera si des analyses de sang sont nécessaires.

Si vos taux d'enzymes hépatiques ont déjà été élevés, votre médecin pourrait demander à ce que d'autres analyses de sang soient faites pour évaluer votre fonction hépatique plus souvent.

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

Les produits suivants peuvent interagir avec KALYDECO :

- médicaments antifongiques, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, le fluconazole;
- antibiotiques utilisés pour le traitement d'infections bactériennes, tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la rifampine et la rifabutine;
- le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne, utilisés pour le traitement des crises épileptiques;
- le midazolam, l'alprazolam, le diazépam et le triazolam, utilisés pour le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, etc.;
- la digoxine, utilisée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'une anomalie du rythme cardiaque appelée fibrillation auriculaire;
- la cyclosporine et le tacrolimus, utilisés après une greffe d'organe;
- la warfarine, anticoagulant utilisé pour prévenir les crises cardiaques, les AVC et la formation de caillots sanguins;
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), qui est une herbe médicinale;
- le jus de pamplemousse, les pamplemousses et les oranges de Séville.

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

Comment prendre KALYDECO :

- Prenez KALYDECO en respectant exactement les directives de votre médecin.
- Prenez vos doses de KALYDECO à 12 heures d'intervalle.
- Prenez KALYDECO en respectant exactement les directives de votre médecin, même si vous vous sentez bien.
- Consultez votre médecin en cas de doute au sujet de la dose.
- Ne changez pas la dose et ne cessez pas de prendre le médicament sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.
- Il se peut que votre médecin doive modifier la dose si vous avez une maladie du foie ou si vous prenez des médicaments qui peuvent interagir avec KALYDECO.

Comprimés de KALYDECO (6 ans ou plus) : Un comprimé toutes les 12 heures par la bouche avec des aliments contenant des matières grasses (voir ci-dessous). N'écrasez pas et ne croquez pas le comprimé. Avalez le comprimé en entier.

- Chaque emballage de KALYDECO contient 4 plaquettes alvéolées individuelles.

- Chaque plaquette alvéolée contient assez de comprimés pour 7 jours. Elles ont donc chacune 14 comprimés : 7 doses du matin et 7 doses du soir.
- Vous pouvez découper sur la ligne pointillée pour retirer vos doses de la plaquette alvéolée.
- **Dose du matin** : décollez le papier à l'arrière d'une alvéole. Ne poussez pas le comprimé à travers le papier, car le comprimé pourrait se briser. Retirez un comprimé de KALYDECO et avalez le comprimé en entier avec des aliments contenant des matières grasses.
- **Dose du soir** : 12 heures après la première dose, ouvrez une autre alvéole pour retirer un autre comprimé de KALYDECO et avalez le comprimé en entier avec des aliments contenant des matières grasses.

Granulés de KALYDECO (enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans) : Le médecin de votre enfant prescrira la dose adéquate selon le poids de votre enfant. La dose habituelle consiste à prendre 1 sachet de granulés toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Comment préparer les granulés :

- Chaque emballage de KALYDECO contient 4 étuis individuels.
- Chaque étui contient assez de granulés pour 7 jours. Chaque étui contient 14 sachets de granulés : 7 doses du matin et 7 doses du soir.
- Finissez toutes les doses d'un étui avant d'en commencer un nouveau.
- **Dose du matin** : Retirez la première dose de l'étui.
- Tenez le sachet de façon à ce que le trait de coupe soit au-dessus.
- Secouez le sachet délicatement pour tasser les granulés de KALYDECO.
- Détachez le sachet ou coupez-le le long du trait de coupe.
- Versez lentement tous les granulés de KALYDECO du sachet dans 1 cuillère à thé d'aliments mous ou de liquide. Les aliments mous ou le liquide doivent être à une température égale ou inférieure à la température ambiante. Quelques exemples d'aliments mous ou de liquides comprennent les fruits ou les légumes en purée, le yogourt, la compote de pommes, l'eau, le lait ou le jus (sauf le jus de pamplemousse).
- Mélangez les granulés de KALYDECO avec des aliments ou un liquide.
- **Administrez KALYDECO dans l'heure qui suit la reconstitution. Assurez-vous que tout le médicament est pris. C'est très important pour que KALYDECO agisse comme il se doit et soit efficace.**
- Si les granulés de KALYDECO sont mélangés à des aliments, ils ne peuvent être conservés pour plus tard.
- **Dose du soir** : Cette dose doit être prise 12 heures après la **dose du matin**. Suivez les étapes qui sont indiquées ci-dessus pour la **dose du matin**.

KALYDECO doit toujours être pris avec des aliments contenant des matières grasses :

- Il est important de prendre KALYDECO avec des aliments qui contiennent des matières grasses pour que la bonne quantité de médicament entre dans l'organisme.

- Chaque dose doit être prise juste avant ou juste après des aliments contenant des matières grasses.
- Le contenu en matières grasses des repas et des collations recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique est adéquat.
- Exemples de repas contenant des matières grasses :
 - repas préparés avec du beurre ou de l'huile;
 - repas qui contiennent des œufs, des noix, des produits faits de lait entier (comme le lait entier, le fromage et le yogourt) ou des viandes.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de KALYDECO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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

Renouvellement de votre ordonnance :

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

Quels sont les effets secondaires possibles de KALYDECO?

En prenant KALYDECO, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Diarrhée
- Nausées
- Maux de ventre (douleurs abdominales)

- Rhume
- Nez qui coule
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Changements des types de bactéries qui se trouvent dans les expectorations

- Maux de tête

- Étourdissements
- Congestion du nez
- Congestion des sinus
- Maux de gorge
- Éruption cutanée
- Douleurs articulaires

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin.
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
PEU COURANT Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles pâles, démangeaisons de la peau		√	
Douleurs abdominales (maux de ventre)	√		
Taux faible de sucre (glucose) dans le sang	√		
INCONNU Réaction allergique : éruption cutanée; urticaire; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficulté à avaler ou à respirer			√

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles à [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à une température comprise entre 20 et 25 °C; des écarts de courte durée entre 15 et 30 °C sont acceptables.

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

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

Pour en savoir davantage sur KALYDECO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour obtenir la monographie du produit complète, qui est destinée aux professionnels de la santé et renferme ces Renseignements sur le médicament à l'intention des patients, visitez le [site Web de Santé Canada \(http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://www.hc-sc.gc.ca/index-fra.php); le site Web du fabricant, <http://www.vrtx.ca>; ou composez le 1 877 634-VRTX (8789).

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated a rédigé ce dépliant.

© 2016 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

KALYDECO est une marque déposée de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Dernière révision : le 6 janvier 2016

Pr KALYDECO^{MD} (ivacaftor)

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated

Page 41 de 41