

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

^{Pr}SYMDEKO^{MC}
Comprimés de tézacaftor et d'ivacaftor et comprimés d'ivacaftor

Comprimés de tézacaftor à 100 mg et d'ivacaftor à 150 mg
et
comprimés d'ivacaftor à 150 mg, pour administration par voie orale

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

ATC R07AX31

Distribué par :
Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated
20 Bay Street, Suite 1520
Toronto (Ontario)
M5J 2N8

Date de préparation :
27 juin 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 211292

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Pédiatrie	4
1.2 Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Pédiatrie (< 12 ans).....	13
7.1.4 Gériatrie	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques et biochimiques, autres données quantitatives.....	14
8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (pédiatrie).....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.2 Aperçu.....	15
9.3 Interactions médicament-médicament	16
9.4 Interactions médicament-aliment.....	18
9.5 Interactions médicament-herbe médicinale	19
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
10.1 Mode d'action.....	19
10.2 Pharmacodynamique	19
10.3 Pharmacocinétique	20
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25

14	ESSAIS CLINIQUES	26
14.1	Méthodologie et aspect démographique des essais	26
14.2	Résultats des essais	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

^{Pr}SYMDEKO^{MC} (tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor) est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* ou qui sont hétérozygotes pour la mutation *F508del* et qui présentent une des mutations du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*) suivantes : *P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les essais cliniques menés sur SYMDEKO n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer si la réponse chez ces personnes est différente de celle notée chez des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

SYMDEKO est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au tézacaftor, à l'ivacaftor ou à tout autre ingrédient qui entre dans la préparation, y compris tout ingrédient non médicamenteux, ou dans l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section *Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement* (6).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

SYMDEKO ne doit être administré qu'aux patients qui présentent une mutation du gène *CFTR* répondant à ce médicament. Si le génotype du patient est inconnu, la présence d'une mutation visée par l'indication doit être confirmée par une méthode de génotypage précise et validée [voir *Mode d'action et pharmacologie clinique* (10) et *Essais cliniques* (14)].

Les situations suivantes peuvent influencer la posologie de SYMDEKO :

- Insuffisance hépatique – insuffisance hépatique modérée ou grave
- Interactions avec des produits médicamenteux – administration en concomitance avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A

- Interactions avec des produits médicamenteux – administration en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A
- Insuffisance rénale – insuffisance rénale grave ou insuffisance rénale au stade ultime
- Taux élevés de transaminases (AST ou ALT) – patients dont le taux d’ALT ou d’AST est > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou dont le taux d’ALT ou d’AST est > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes, adolescents et enfants de 12 ans et plus

La dose recommandée est de un comprimé (tézacafator 100 mg/ivacaftor 150 mg) à prendre le matin et de un comprimé (ivacaftor 150 mg) à prendre le soir, à environ 12 heures d'intervalle avec des aliments contenant des matières grasses. L'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada [voir *Populations particulières (7.1) et Pharmacocinétique (10.3)*].

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose, de sorte que le patient prenne 1 comprimé de tézacafator/ivacaftor le matin, est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh), mais on peut préjuger que l'exposition au médicament serait plus élevée que chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Il faut donc faire preuve de prudence après avoir soupesé les risques et les bienfaits du traitement et réduire la dose en conséquence chez ces patients. Pour la modification posologique chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, consulter le Tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les patients qui présentent une insuffisance hépatique		
	Matin	Soir
Légère (stade A de la classification de Child-Pugh)	Aucune modification posologique	Aucune modification posologique
Modérée (stade B de la classification de Child-Pugh)	Un comprimé de tézacafator 100 mg/ivacaftor 150 mg une fois par jour avec des aliments contenant des matières grasses	Pas de dose d'ivacaftor 150 mg
Grave (stade C de la classification de Child-Pugh)	Dose de départ : Un comprimé de tézacafator 100 mg/ivacaftor 150 mg une fois par jour avec des aliments contenant des matières grasses. Au besoin ou si nécessaire, l'intervalle posologique doit être prolongé pour réduire davantage la posologie en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.	

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. On recommande la prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine \leq 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale au stade ultime [voir *Mises en garde et précautions (7)* et *Pharmacocinétique (10.3)*].

Emploi concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A

La posologie de SYMDEKO doit être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A [voir *Mises en garde et précautions (7)* et *Interactions médicament-médicament (9.3)*].

Lorsque le médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine), il faut en ajuster la posologie comme l'illustre le Tableau 2.

Quand SYMDEKO est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et clarithromycine), la dose doit être modifiée comme l'illustre le Tableau 2 [voir *Mises en garde et précautions (7)* et *Interactions médicament-médicament (9.3)*].

Tableau 2 : Schéma posologique de l'association tézacaftor/ivacaftor ou de l'ivacaftor administrés en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A				
Inhibiteurs modérés du CYP3A				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4*
Dose du matin				
Comprimé de tézacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Dose du soir[^]				
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
* Poursuivre avec les comprimés de tézacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg ou d'ivacaftor 150 mg, en alternance. [^] La dose du soir d'ivacaftor 150 mg ne doit pas être prise.				
Inhibiteurs puissants du CYP3A				
	Jour 1	Jours 2 et 3	Jour 4[#]	
Dose du matin				
Comprimé de tézacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	
Dose du soir[^]				
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	-	-	
[#] Posologie avec les comprimés de tézacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg deux fois par semaine, à environ 3 ou 4 jours d'intervalle. [^] La dose du soir d'ivacaftor 150 mg ne doit pas être prise.				

Emploi concomitant avec des inducteurs puissants du CYP3A

La coadministration de SYMDEKO et d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. rifampine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis [*Hypericum perforatum*]) n'est pas recommandée [voir *Mises en garde et précautions (7)* et *Interactions médicament-médicament (9.3)*].

Taux élevés de transaminases (AST ou ALT)

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez les patients atteints de FK traités par SYMDEKO ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. En cas de hausse significative des taux de transaminases, par exemple chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST est > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou bien > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN, l'administration du médicament doit être interrompue, et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement [voir *Mises en garde et précautions (7) et Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques et biochimiques, autres données quantitatives (8.4)*].

4.3 Administration

Pour utilisation orale. Il faut indiquer au patient d'avaler le comprimé en entier (le patient ne doit pas le croquer, le briser ni le dissoudre).

SYMDEKO doit être pris avec des aliments contenant des matières grasses, comme les aliments recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique ou les lignes directrices nutritionnelles standard. Parmi les exemples de repas ou de collations dont le contenu en matières grasses est adéquat 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 [voir *Interactions médicament-aliment (9.4) et Pharmacocinétique (10.3)*].

Dose du matin : 100 mg de tézacaftor et 150 mg d'ivacaftor sous forme de comprimé d'association à teneur fixe.

Dose du soir : 150 mg d'ivacaftor.

Les aliments et les boissons qui renferment du pamplemousse ou de l'orange de Séville doivent être évités pendant le traitement par SYMDEKO [voir *Interactions médicament-aliment (9.4)*].

4.5 Dose oubliée

S'il s'est écoulé 6 heures ou moins depuis la dose oubliée du matin ou du soir, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible avec des aliments contenant des matières grasses et poursuivre le traitement selon l'horaire original.

Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée du matin ou du soir, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Il doit prendre la prochaine dose prévue à l'heure habituelle.

Il ne faut pas prendre plus d'une dose à la fois.

5 SURDOSAGE

La dose répétée la plus élevée de tézacaftor était de 300 mg une fois par jour, administrée à 47 sujets en bonne santé pendant 7 jours dans le cadre d'une étude sur les évaluations électrocardiographiques, après 7 jours de traitement par le tézacaftor à 100 mg une fois par jour. Les effets indésirables les plus courants ayant été signalés pendant l'utilisation de la dose

de tézacaftor à 300 mg une fois par jour et ayant été plus courants qu'avec la dose de tézacaftor à 100 mg une fois par jour étaient les céphalées et les nausées.

La dose répétée la plus élevée d'ivacaftor était de 450 mg toutes les 12 heures pendant 4,5 jours (9 doses) dans le cadre d'une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée auprès de 72 sujets en bonne santé. 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 en cas de surdosage de SYMDEKO. Le traitement d'un surdosage consiste à mettre en œuvre des mesures de soutien général, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 100 mg de tézacaftor/150 mg d'ivacaftor (association à teneur fixe) et 150 mg d'ivacaftor	<p><u>Tézacaftor/ivacaftor</u> <i>Noyau du comprimé</i> Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose</p> <p><i>Enrobage par film</i> Dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose/hypromellose 2910, oxyde de fer jaune, talc</p> <p><u>Ivacaftor</u> <i>Noyau du comprimé</i> Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose</p> <p><i>Enrobage par film</i> Alcool polyvinylique, cire de carnauba, colorant bleu FD&C n° 2, dioxyde de titane, PEG 3350, talc</p> <p><i>Encre d'imprimerie</i> Hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, oxyde de fer noir, propylèneglycol</p>

Caractéristiques physiques

Dose du matin

Comprimé enrobé par film

Comprimé jaune en forme de capsule portant l'inscription en creux « V100 » d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre (15,9 mm x 8,5 mm). Contient 100 mg de tézacaftor et 150 mg d'ivacaftor sous forme de comprimé d'association à teneur fixe.

Dose du soir

Comprimé enrobé par film

Comprimé bleu clair en forme de capsule portant l'inscription en creux « V150 » imprimée en noir d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre (16,5 mm x 8,4 mm). Contient 150 mg d'ivacaftor.

Nature et composition de l'emballage

Alvéole composée de PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène)/PVC (polychlorure de vinyle) avec opercule en aluminium au dos.

Format

Emballage mensuel de 56 comprimés (4 plaquettes alvéolées hebdomadaires contenant chacune 14 comprimés).

Comprimés enrobés par film de tézacaftor/ivacaftor à 100 mg/150 mg co-emballés avec des comprimés enrobés par film d'ivacaftor à 150 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduire et faire fonctionner des machines

Des étourdissements ont été signalés par des patients traités par SYMDEKO. Cet effet peut altérer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine [voir *Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (8.2)*]. La prudence est de mise lorsqu'on conduit un véhicule ou lorsqu'on fait fonctionner de la machinerie potentiellement dangereuse. 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Si SYMDEKO est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave, il faut les surveiller de près après l'instauration du traitement et réduire la dose comme recommandé [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)* et *Pharmacocinétique (10.3)*].

Taux élevés de transaminases (AST ou ALT)

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez les patients atteints de FK traités par SYMDEKO ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. En cas de hausse significative des taux de transaminases, par exemple chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST est > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN], ou bien > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN, l'administration de SYMDEKO doit être interrompue, et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)* et *Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques et biochimiques, autres données quantitatives (8.4)*].

Emploi concomitant avec des inducteurs du CYP3A

L'exposition au tézacaftor et à l'ivacaftor peut être réduite en cas de prise concomitante d'inducteurs du CYP3A, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de SYMDEKO; par conséquent, la coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)* et *Interactions médicament-médicament (9.3)*].

Emploi concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A

La posologie de SYMDEKO doit être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A [voir le Tableau 2 à la section *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*].

Surveillance et épreuves de laboratoire

Effet sur les épreuves de la fonction hépatique

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez les patients atteints de FK traités par SYMDEKO ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. Il est recommandé d'évaluer le taux de transaminases (ALT et AST) avant l'instauration du traitement par SYMDEKO chez tous les patients, 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 d'élévation du taux de transaminases, l'augmentation de la fréquence de l'évaluation doit être envisagée. En cas de hausse significative des taux de transaminases, par exemple chez les patients dont le taux d'ALT ou d'AST est > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou bien > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN, l'administration du médicament doit être interrompue, et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2) et Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques et biochimiques, autres données quantitatives (8.4)*].

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

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 SYMDEKO ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. Bien que d'autres facteurs de risque aient été observés chez ces patients (par exemple la prise de corticostéroïdes et l'exposition à la radiation), il n'est pas exclu que le traitement par SYMDEKO 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 SYMDEKO [voir *Toxicologie non clinique (16)*].

Rénal

La prudence est recommandée lorsque SYMDEKO est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale au stade ultime [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2) et Pharmacocinétique (10.3)*].

Santé sexuelle

Fertilité

Le tézacaftor n'a eu aucune incidence sur les indices de fertilité et de performance de reproduction chez les rates et les rats par suite de l'administration de jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] d'après la somme des aires sous la courbe [ASC] du tézacaftor et de son métabolite M1).

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 9 et 6 fois, respectivement, la DMRH lorsque la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites est extrapolée à partir de l'exposition au jour 90 à 150 mg/kg/jour dans le cadre de l'essai de toxicité de doses répétées sur 6 mois réalisée chez cette espèce), lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la gestation [voir *Toxicologie non clinique (16)*]. Une fréquence accrue de diestrus prolongé chez les femelles a été observée

par suite de l'administration de 200 mg/kg/jour. L'ivacaftor a aussi augmenté le nombre de femelles dont tous les embryons étaient non viables et diminué le nombre de corps jaunes, d'implantations et d'embryons viables chez les rats par suite de l'administration de doses de 200 mg/kg/jour (environ 6 fois la DMRH, d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites) lorsque les femelles ont reçu le médicament avant la conception et au début de la gestation. Ces altérations de la fertilité et de la performance de reproduction chez les rats et les rates par suite de l'administration de doses de 200 mg/kg/jour ont été attribuées à une toxicité grave. Aucun effet n'a été observé sur les indices de fertilité et de performance de reproduction des rats et des rates par suite de l'administration de ≤ 100 mg/kg/jour (environ 6 et 4 fois, respectivement, la DMRH de la composante ivacaftor de l'association tézacaftor/ivacaftor, d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La portée de l'exposition des femmes enceintes à SYMDEKO dans le cadre des essais cliniques était très limitée. Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi de SYMDEKO chez la femme enceinte n'a été réalisé. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, SYMDEKO ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés surpassent les risques éventuels.

Tézacaftor

Aucune preuve d'effets nocifs sur le fœtus n'a été observée dans les essais de toxicité pour le développement chez les rats à des doses quotidiennes de jusqu'à 3 fois la DMRH (d'après la somme des ASC du tézacaftor et de son métabolite M1) [voir *Toxicologie non clinique (16)*]. Le tézacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin, quelle que soit la dose, et n'a pas eu d'effet sur le développement ou la survie fœtale à une exposition de 0,2 fois la DMRH (d'après la somme des ASC du tézacaftor et de son métabolite M1 suivant l'administration orale de doses jusqu'à 25 mg/kg/jour à la lapine gravide). Chez le lapin, on a relevé un faible poids fœtal à des doses toxiques pour la lapine gravide entraînant une exposition d'environ 1 fois la DMRH (administration d'une dose de 50 mg/kg/jour à la lapine gravide); cependant, aucun effet sur la survie intra-utérine ni sur la morphologie fœtale n'a été observé, quelle que soit la dose. Le passage transplacentaire du tézacaftor a été observé chez la rate gravide.

Ivacaftor

Aucune preuve d'effets nocifs sur le fœtus n'a été observée dans les essais de toxicité pour le développement chez les rats et les lapins à des doses quotidiennes de jusqu'à 6 et 16 fois, respectivement, la DMRH d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites [voir *Toxicologie non clinique (16)*].

L'ivacaftor n'a pas non plus entraîné de problème du développement chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale à partir du 7^e jour de gestation jusqu'au 20^e jour de lactation à raison de 100 mg/kg/jour (environ 4 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites). Les doses supérieures à 100 mg/kg/jour ont donné des indices de survie et de lactation correspondant à 92 et 98 % des valeurs témoins, respectivement, et ont entraîné une réduction du poids des ratons. Le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides.

7.1.2 Allaitement

Le tézacafator et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes. L'excrétion du tézacafator dans le lait des rates a été démontrée suivant l'administration d'une dose unique par voie orale (30 mg/kg) de tézacafator marqué au carbone 14 (¹⁴C) aux femelles lactantes de 6 à 10 jours après la mise bas. L'exposition au tézacafator marqué au ¹⁴C dans le lait était d'environ 3 fois celle relevée dans le plasma (d'après l'ASC_{0-24 h}). L'excrétion de l'ivacaftor dans le lait des rates a été démontrée suivant l'administration d'une dose unique par voie orale (100 mg/kg) d'ivacaftor marqué au ¹⁴C aux femelles lactantes de 9 à 10 jours après la mise bas. L'exposition à l'ivacaftor marqué au ¹⁴C dans le lait était d'environ 1,5 fois celle relevée dans le plasma (d'après l'ASC_{0-24 h}). Comme on ignore si le tézacafator, l'ivacaftor ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait humain, SYMDEKO ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson.

7.1.3 Pédiatrie (< 12 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Gériatrie

Les essais cliniques menés sur SYMDEKO n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer si la réponse chez ces personnes est différente de celle notée chez des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de SYMDEKO est fondé sur les données regroupées de trois essais cliniques de phase 3 à double insu et contrôlés par placebo (deux essais avec groupes parallèles de 12 et 24 semaines et un essai avec permutation de 8 semaines). Les patients admissibles pouvaient aussi participer à une étude de prolongation ouverte sur l'innocuité. On a mis fin à l'essai avec groupes parallèles de 12 semaines à la suite de l'analyse provisoire prévue, puisque le critère préétabli relatif à la futilité a été satisfait. Dans les trois essais de phase 3 contrôlés par placebo, un total de 496 patients atteints de FK âgés de 12 ans et plus ont reçu au moins une dose de SYMDEKO.

La proportion de patients qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'événements indésirables était de 1,6 % pour les patients des groupes SYMDEKO et de 2,0 % pour les patients des groupes placebo.

L'effet indésirable grave, jugé comme étant lié ou non au médicament par les chercheurs, qui est survenu plus souvent chez les patients traités par SYMDEKO que chez ceux ayant reçu le placebo, était le syndrome d'obstruction intestinale distale, touchant 3 (0,6 %) sujets traités par SYMDEKO vs 0 patient ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients qui ont reçu SYMDEKO selon les données regroupées d'essais de phase 3 contrôlés par placebo étaient les céphalées (14 %) et la nasopharyngite (12 %).

Le profil d'innocuité de SYMDEKO était généralement semblable dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans l'analyse selon l'âge, le sexe, les valeurs initiales du VEMS prédit et la région géographique.

8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

L'incidence des effets indésirables ci-dessous est fondée sur les données regroupées de trois essais cliniques de phase 3 à double insu et contrôlés par placebo.

Le Tableau 4 montre les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 3 % des patients traités par SYMDEKO et à une fréquence ≥ 1 % plus élevée que celle des groupes placebo.

Tableau 4 : Effets indésirables par terme recommandé et incidence			
Classement selon le système, l'appareil ou l'organe	Effet indésirable (terme recommandé)	SYMDEKO N = 496 n (%)	Placebo N = 505 n (%)
Infections et infestations	Nasopharyngite	57 (12)	49 (10)
Troubles du système nerveux	Céphalées	68 (14)	57 (11)
	Étourdissements	15 (3,0)	10 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Congestion sinusale	17 (3)	11 (2)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	38 (8)	34 (7)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques et biochimiques, autres données quantitatives

Anomalies observées en laboratoire

Élévation du taux de transaminases

Dans le cadre des essais de phase 3 contrôlés par placebo (jusqu'à 24 semaines), l'incidence des taux maximaux de transaminases (ALT ou AST) > 8 , > 5 et > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les patients traités par SYMDEKO était comparable à celle des patients des groupes placebo.

Tableau 4 : Analyse des valeurs seuils aux épreuves de la fonction hépatique concernant les effets indésirables survenus en cours de traitement : ensemble de l'analyse de l'innocuité contrôlée par placebo		
Analyse de l'EFH (unité) Critère d'analyse des valeurs seuils	Placebo N = 505 n/N1 (%)	SYMDEKO N = 496 n/N1 (%)
ALT ou AST (U/L)		
> 3 × LSN	17/504 (3,4)	17/494 (3,4)
> 5 × LSN	5/504 (1,0)	5/494 (1,0)
> 8 × LSN	2/504 (0,4)	1/494 (0,2)
ALT ou AST et bilirubine totale ALT ou AST > 3 × LSN et bilirubine totale > 2 × LSN	1/504 (0,2)	0/494
ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; EFH : épreuve de la fonction hépatique; LSN : limite supérieure de la normale.		

Un patient (0,2 %) recevant SYMDEKO et 2 patients (0,4 %) recevant le placebo ont cessé définitivement le traitement en raison de taux élevés de transaminases.

8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (pédiatrie)

Le profil d'innocuité chez les adolescents (de 12 à 18 ans) est généralement comparable à celui des adultes. Les enfants de moins de 12 ans n'ont pas fait l'objet d'études.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu

Des études *in vitro* ont montré que le tézacafator et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat sensible du CYP3A). L'exposition à l'ivacaftor et au tézacafator peut être réduite en cas de prise concomitante d'inducteurs du CYP3A et accrue en cas de prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A.

Des études cliniques ont montré que l'ivacaftor n'est pas un inhibiteur du CYP2C8 ni du CYP2D6. *In vitro*, l'ivacaftor n'est pas un inducteur des isoenzymes du CYP. L'ivacaftor n'est pas un inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 ou OAT3. Des études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 ou P-gp.

Des études *in vitro* ont montré que le tézacafator est un substrat du transporteur de fixation OATP1B1 et des transporteurs de sortie P-gp et BCRP. Le tézacafator n'est pas un substrat de l'OATP1B3. D'après les résultats *in vitro*, le tézacafator a un faible potentiel d'inhibition des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Le tézacafator a un faible potentiel d'induction du CYP3A, mais n'est pas un inducteur du CYP1A2 ni du CYP2B6. Le tézacafator a un faible potentiel d'inhibition des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ou OAT3.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurent dans le Tableau 6 en raison soit d'interactions survenues durant un traitement clinique ou des essais, soit d'interactions possibles compte tenu de leur ampleur et de leur gravité (dans le cas des médicaments dont la coadministration n'est pas recommandée).

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effets d'autres médicaments sur l'association tézacaftor/ivacaftor ou l'ivacaftor				
Médicament	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique	
Inducteurs puissants du CYP3A				
Rifampine	EC (ivacaftor) T (tézacaftor)	↓ de l'ASC de l'ivacaftor de 89 % ↓ de l'ASC du tézacaftor	Leur coadministration n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut diminuer considérablement l'exposition à l'ivacaftor et diminuer l'exposition au tézacaftor, ce qui peut en réduire l'efficacité thérapeutique.	
Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne Rifabutine	T	↓ de l'ASC de l'ivacaftor ↓ de l'ASC du tézacaftor		
Inhibiteurs puissants du CYP3A				
Itraconazole	EC	↑ de 15,6 fois l'ASC de l'ivacaftor ↑ de 4 fois l'ASC du tézacaftor		Les doses de SYMDEKO doivent être réduites [voir le Tableau 2].
Kétoconazole Posaconazole Voriconazole Clarithromycine	T	↑ de l'ASC du tézacaftor et de l'ivacaftor		
Inhibiteurs modérés du CYP3A				
Fluconazole	EC	↑ de 3 fois l'ASC de l'ivacaftor	Les doses de SYMDEKO doivent être réduites [voir le Tableau 2].	
	T	↑ de 2 fois l'ASC du tézacaftor		
Érythromycine	T	↑ de l'ASC du tézacaftor et de l'ivacaftor		
↑ = augmentation, ↓ = diminution. Légende : EC = essai clinique; T = Théorique; ASC = aire sous la courbe.				

Effet d'autres médicaments sur SYMDEKO

Inducteurs du CYP3A

La prise concomitante de SYMDEKO et d'inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée. Le tézacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat sensible du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une réduction de l'exposition à SYMDEKO, et donc, de son efficacité. La coadministration d'ivacaftor et de rifampine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué de façon significative l'exposition à l'ivacaftor (ASC), soit de 89 %. On peut s'attendre à une diminution significative de l'exposition au tézacaftor en cas de coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A [voir *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*; *Mises en garde et précautions (7)*].

Inhibiteurs du CYP3A

La posologie de SYMDEKO doit être réduite lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. La coadministration avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 4,0 fois l'exposition au tézacaftor (mesurée par l'ASC) et de 15,6 fois l'ASC de l'ivacaftor [voir le Tableau 2 à la section *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*].

La posologie de SYMDEKO doit être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. La coadministration avec le fluconazole a augmenté de 3 fois l'ASC de l'ivacaftor. Selon un modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques, la coadministration avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, peut entraîner une exposition au tézacaftor (ASC) environ 2 fois plus grande [voir le Tableau 2 à la section *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*].

Les effets du tézacaftor et de l'ivacaftor (ou de l'ivacaftor seul) sur l'exposition des médicaments administrés en concomitance figurent au Tableau 7.

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effets de l'association tézacaftor/ivacaftor ou de l'ivacaftor sur d'autres médicaments			
Médicament	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A			
Midazolam	EC	↔ Midazolam	Aucune modification posologique du midazolam n'est recommandée.
Substrats du CYP2C9			
Warfarine Glimépiride Glipizide	T	↑ de l'exposition	La prudence est de mise, et la surveillance du rapport international normalisé (RIN) est recommandée lorsque SYMDEKO est administré en concomitance avec la warfarine ou d'autres substrats du CYP2C9.

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)			
Digoxine	EC	↑ de 1,3 fois de la concentration de digoxine	La prudence est de mise, et la surveillance de la concentration thérapeutique de la digoxine est recommandée.
Cyclosporine Évérolimus Sirolimus Tacrolimus	T	↑ de l'exposition	La prudence est de mise, et la surveillance de la concentration thérapeutique des substrats sensibles de la P-gp est recommandée.
Contraceptifs hormonaux			
Contraceptif oral	EC	↔ Éthinylestradiol ↔ Noréthindrone	Aucune modification posologique du contraceptif hormonal n'est recommandée.
↑ = augmentation, ↔ = aucun changement. Légende : EC = essai clinique; T = Théorique			

Effet de SYMDEKO sur d'autres médicaments

Substrats du CYP3A

La coadministration avec le midazolam (par voie orale), un substrat sensible du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur l'exposition au midazolam. Aucune modification posologique n'est nécessaire lorsque des substrats du CYP3A sont administrés en concomitance avec SYMDEKO.

Substrats du CYP2C9

L'ivacaftor pourrait inhiber le CYP2C9; par conséquent, on recommande de surveiller le rapport international normalisé (RIN) pendant la coadministration de la warfarine et de SYMDEKO.

Digoxine et autres substrats de la P-gp

La coadministration de SYMDEKO et de la digoxine, un substrat sensible de la P-gp, a augmenté de 1,3 fois l'exposition à la digoxine, ce qui correspond à une faible inhibition de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration de SYMDEKO peut augmenter l'exposition générale aux produits médicamenteux qui sont des substrats sensibles de la P-gp, ce qui peut accroître ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Il faut donc faire preuve de prudence et assurer une surveillance adéquate lors de l'utilisation concomitante avec la digoxine ou d'autres substrats de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit.

Contraceptifs hormonaux

On a étudié l'administration de SYMDEKO avec un contraceptif oral à base d'éthinylestradiol et de noréthindrone; SYMDEKO n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition au contraceptif hormonal. SYMDEKO ne devrait pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

9.4 Interactions médicament-aliment

SYMDEKO doit être administré avec des aliments contenant des matières grasses. L'ASC de l'ivacaftor, lorsque ce médicament est administré en association avec le tézacaftor, a augmenté d'environ 3 fois suivant l'administration avec des aliments contenant des matières grasses. L'ASC du tézacaftor n'a pas changé lorsque ce médicament était administré avec des aliments contenant des matières grasses, comparativement à une administration à jeun [voir *Pharmacocinétique (10.3)*].

Les aliments et les boissons qui renferment du pamplemousse ou de l'orange de Séville doivent être évités pendant le traitement par SYMDEKO. La coadministration de SYMDEKO et de jus de pamplemousse, qui contient au moins un composant qui inhibe modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition à l'ivacaftor et au tézacaftor [voir *Administration (4.3)*].

9.5 Interactions médicament-herbe médicinale

La coadministration de SYMDEKO avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée. Comme c'est le cas d'autres inducteurs puissants du CYP3A, l'utilisation concomitante avec le millepertuis peut diminuer l'exposition au tézacaftor et diminuer considérablement l'exposition à l'ivacaftor, ce qui peut réduire l'efficacité thérapeutique de SYMDEKO.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tézacaftor est un correcteur du *CFTR* qui facilite la maturation et les déplacements de formes mutées de la protéine *CFTR* (notamment la protéine *CFTR* mutée *F508del*) pour augmenter la quantité de protéines *CFTR* matures acheminées à la surface des cellules. L'ivacaftor est un potentialisateur du *CFTR* qui favorise le transport du chlorure en potentialisant la probabilité d'ouverture (ou d'activation) du canal lié à la protéine *CFTR* à la surface des cellules. Pour que l'ivacaftor puisse agir, la protéine *CFTR* doit être présente à la surface des cellules. L'ivacaftor peut ainsi potentialiser les protéines *CFTR* acheminées à la surface de la cellule par le tézacaftor, ce qui accroît davantage le transport du chlorure qu'avec un médicament ou l'autre en monothérapie. Ensemble, le tézacaftor et l'ivacaftor augmentent la quantité et la fonction de la protéine *CFTR* à la surface de la cellule, ce qui favorise le transport du chlorure.

10.2 Pharmacodynamique

Effets sur le chlorure dans la sueur

Dans l'essai 1 (patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence entre les traitements par SYMDEKO et le placebo quant à la variation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la semaine 24 était de -10,1 mmol/L (IC à 95 % : -11,4, -8,8).

Dans l'essai 2 (patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et présentant une deuxième mutation susceptible de répondre à l'association tézacaftor/ivacaftor), la différence entre les traitements quant à la variation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la moyenne des semaines 4 et 8 était de -9,5 mmol/L (IC à 95 % : -11,7, -7,3) pour SYMDEKO et le placebo, et de -4,5 mmol/L (IC à 95 % : -6,7, -2,3) pour l'ivacaftor et le placebo.

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

Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comparateur actif, en mode parallèle (avec permutation de cohortes emboîtées pour le comparateur actif et le placebo) auprès de sujets en bonne santé (n = 48/traitement), le tézacaftor a été administré à la dose thérapeutique de 100 mg une fois par jour les jours 1 à 7, et à une dose suprathérapeutique de 300 mg une fois par jour les jours 8 à 14. Aux jours 7 et 14, aucun effet important sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et comparateur actif, avec quatre périodes de permutation auprès de sujets en bonne santé (n = 72), les traitements par l'ivacaftor à 150 mg deux fois par jour (dose thérapeutique) et à 450 mg deux fois par jour (3 fois la dose thérapeutique) administrés pendant 5 jours n'ont pas été associés à un effet important sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du tézacaftor et de l'ivacaftor est similaire chez les volontaires adultes en bonne santé et les patients atteints de FK. Après l'administration une fois par jour de tézacaftor et deux fois par jour d'ivacaftor chez des patients atteints de FK, les concentrations plasmatiques de tézacaftor et d'ivacaftor ont atteint un état d'équilibre dans les 8 jours et les 3 à 5 jours, respectivement, suivant le début du traitement. À la suite de l'administration de l'association tézacaftor/ivacaftor pour atteindre l'état d'équilibre, le coefficient d'accumulation est d'environ 1,6 pour le tézacaftor et de 2,6 pour l'ivacaftor. L'exposition au tézacaftor (administré seul ou en association avec l'ivacaftor) augmente à peu près proportionnellement à la dose, avec des doses passant de 10 mg à 150 mg une fois par jour. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du tézacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (E.-T.) du tézacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez des patients atteints de FK						
	Médicament	C _{max} (µg/mL)	t _½ (h)	ASC _{0-24 h} ou ASC _{0-12 h} (µg·h/mL)*	Clairance apparente (L/h)	Volume de distribution apparent (L)
Tézacaftor 100 mg une fois par jour/ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	Tézacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)	1,31 (0,41)	271 (157)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)	15,7 (6,38)	206 (82,9)
* ASC _{0-24 h} pour le tézacaftor et ASC _{0-12 h} pour l'ivacaftor						

Absorption : Après l'administration d'une seule dose à des sujets en bonne santé qui n'étaient pas à jeun, l'absorption du tézacaftor était associée à un temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) médiane (plage) d'environ 4 heures (2 à 6 heures). La valeur médiane (plage) du t_{max} de l'ivacaftor était d'environ 6,0 heures (plage de 3 à 10 heures) chez les personnes non à jeun. L'ASC du tézacaftor n'a pas changé lorsque ce médicament était administré avec des aliments contenant des matières grasses, comparativement à une administration à jeun. L'ASC de l'ivacaftor, lorsque ce médicament était administré en association avec le tézacaftor, a augmenté d'environ 3 fois suivant l'administration avec des aliments contenant des matières grasses; SYMDEKO doit donc être pris avec des aliments contenant des matières grasses.

Distribution : Environ 99 % du tézacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Environ 99 % de l'ivacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement la glycoprotéine alpha 1-acide et l'albumine. Après l'administration par voie orale de tézacaftor 100 mg une fois par jour en association avec l'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures chez les patients atteints de FK non à jeun, la moyenne (± É.-T.) du volume apparent de distribution du tézacaftor et de l'ivacaftor était de 271 (157) L et de 206 (82,9) L, respectivement. Aucun partitionnement préférentiel du tézacaftor ni de l'ivacaftor dans les globules rouges humains n'a été observé.

Métabolisme : Le tézacaftor est largement métabolisé chez l'humain. Les données *in vitro* semblent indiquer que le tézacaftor est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. À la suite de l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de tézacaftor marqué au carbone 14 (¹⁴C) chez des sujets de sexe masculin en bonne santé, le M1, le M2 et le M5 constituaient les trois principaux métabolites du tézacaftor présents dans la circulation chez l'humain. Le M1 possède une puissance comparable à celle du tézacaftor et est donc considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le M2 est beaucoup moins actif sur le plan pharmacologique que le tézacaftor ou le M1, et le M5 n'est pas considéré comme ayant une activité pharmacologique. Un autre métabolite mineur présent dans la circulation, le M3, est formé par la glucuronidation directe du tézacaftor.

L'ivacaftor est aussi largement métabolisé chez l'humain. Les résultats d'essais *in vitro* et *in vivo* montrent que l'ivacaftor est principalement métabolisé par le CYP3A4 et le CYP3A5. Ses deux principaux métabolites chez l'humain sont le M1 et le M6. Le M1 possède environ un sixième de la puissance de l'ivacaftor et est donc considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le M6 n'est pas considéré comme ayant une activité pharmacologique.

Élimination : Après l'administration par voie orale de tézacaftor 100 mg une fois par jour en association avec l'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures chez les patients atteints de FK qui n'étaient pas à jeun, la moyenne (\pm É.-T.) des valeurs de clairance apparente du tézacaftor et de l'ivacaftor était de 1,31 (0,41) et de 15,7 (6,38) L/h, respectivement. Après l'établissement de la dose à l'état d'équilibre du tézacaftor en association avec l'ivacaftor chez les patients atteints de FK, la moyenne (É.-T.) de la demi-vie terminale du tézacaftor et de l'ivacaftor était d'environ 156 (52,7) et 9,3 (1,7) heures, respectivement.

À la suite de l'administration par voie orale de tézacaftor marqué au ^{14}C , l'essentiel de la dose (72 %) a été excrété (sous forme inchangée ou du métabolite M2) dans les fèces, et environ 14 % de la dose a été récupérée dans l'urine (principalement sous forme de métabolite M2). Le pourcentage de récupération global moyen de la dose était donc de 86 %, et ce, jusqu'à 21 jours suivant l'administration. Moins de 1 % de la dose administrée de tézacaftor a été excrétée inchangée dans l'urine, montrant que l'excrétion rénale n'est pas la principale voie d'élimination du tézacaftor chez l'humain.

Suivant l'administration orale d'ivacaftor seul, l'essentiel de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminé dans les fèces après la 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. Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique sur l'ivacaftor seul administré chez l'humain, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale a été récupérée dans l'urine). Une proportion négligeable d'ivacaftor est excrétée inchangée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique de ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada.

Gériatrie : Les essais cliniques menés sur SYMDEKO n'ont pas porté sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour pouvoir déterminer si la réponse chez ces personnes est différente de celle notée chez des patients plus jeunes.

Sexe : Les paramètres pharmacocinétiques du tézacaftor et de l'ivacaftor sont similaires chez les hommes et les femmes.

Grossesse et allaitement : La portée de l'exposition des femmes enceintes à SYMDEKO dans le cadre des essais cliniques était très limitée. Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi de SYMDEKO chez la femme enceinte n'a été réalisé. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, SYMDEKO ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés surpassent les risques éventuels [voir *Populations particulières* (7.1)].

Le tézacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes. Comme on ignore si le tézacaftor, l'ivacaftor ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait humain, SYMDEKO ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson [voir *Populations particulières* (7.1)].

Insuffisance hépatique : Suivant l'administration de doses multiples de tézacaftor et d'ivacaftor pendant 10 jours, les sujets présentant une fonction hépatique modérément altérée (stade B de la classification de Child-Pugh, soit un score de 7 à 9) affichaient une augmentation d'environ 36 % de l'ASC et de 10 % de la C_{max} pour le tézacaftor, et une augmentation de 1,5 fois l'ASC de l'ivacaftor, comparativement aux sujets en bonne santé appariés quant aux paramètres démographiques. Dans une étude distincte, la C_{max} de l'ivacaftor chez des sujets 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 2,0 fois plus élevée chez les premiers que chez les seconds. À la lumière de ces résultats, on recommande de réduire la dose de SYMDEKO chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée [voir le Tableau 1 à la section *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*].

L'effet d'une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh, soit un score de 10 à 15) sur les paramètres pharmacocinétiques du tézacaftor et de l'ivacaftor n'a fait l'objet d'aucune étude. L'ampleur de l'augmentation de l'exposition chez ces patients n'est pas connue, mais devrait être supérieure à celle observée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. SYMDEKO doit donc être utilisé avec prudence et la dose doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave [voir le Tableau 1 à la section *Posologie recommandée et modification posologique (4.2)*].

Aucune modification de la dose n'est évaluée comme étant nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère.

Insuffisance rénale : SYMDEKO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min) ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime. Dans le cadre d'un essai de pharmacocinétique sur le tézacaftor seul administré chez l'humain, l'élimination urinaire du tézacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 13,7 % de la radioactivité totale était récupérée dans l'urine, dont 0,79 % sous forme inchangée).

Dans le cadre d'un essai de pharmacocinétique sur l'ivacaftor seul administré chez l'humain, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale a été récupérée dans l'urine).

Dans une analyse pharmacocinétique populationnelle, les données de 665 patients recevant le tézacaftor ou le tézacaftor en association avec l'ivacaftor dans le cadre d'essais cliniques de phase 2 ou 3 indiquent que la présence d'une insuffisance rénale légère ($n = 147$; débit de filtration glomérulaire estimé, selon la méthode de la modification du régime alimentaire pour les insuffisants rénaux, de 60 à ≤ 89 mL/min/1,73 m²) n'a pas influencé significativement la clairance du tézacaftor. Aucune modification de la dose de SYMDEKO n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. On recommande la prudence lorsque SYMDEKO est administré chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave ou d'insuffisance rénale au stade ultime.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 30 °C ou moins. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mise au rebut de médicaments inutilisés ou périmés :

Aucune exigence particulière quant à la mise au rebut.

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.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

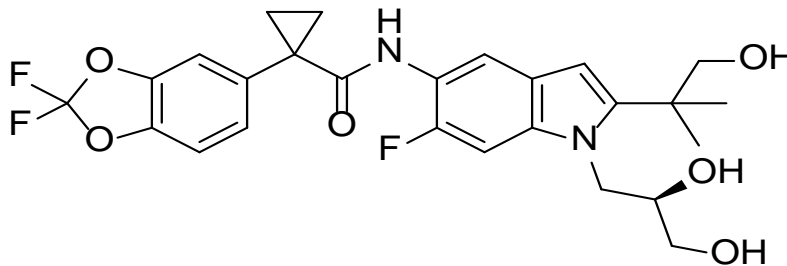
Dénomination commune : tézacaftor/ivacaftor

Nom chimique :

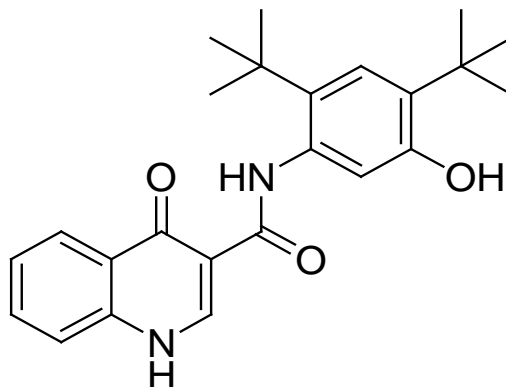
tézacaftor : 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-méthylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide
ivacaftor : N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphényl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : *tézacaftor* : C₂₆H₂₇N₂F₃O₆; 520,50
ivacaftor : C₂₄H₂₈N₂O₃; 392,49

Formule développée :



tézacaftor



ivacaftor

Propriétés physicochimiques : le tézacaftor est un solide blanc à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 0,1 mg/mL).
L'ivacaftor est un solide blanc à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 0,1 mg/mL).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodologie et aspect démographique des essais

L'efficacité de ^{Pr}SYMDEKO^{MC} (tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor) chez les patients atteints de FK a été démontrée dans deux essais de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (essai 1 et essai 2).

N° d'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 1 (sujets homozygotes pour la mutation <i>F508del</i>)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles	Tézacaftor 100 mg une fois par jour (qd)/ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures (q12h), ou placebo Voie orale 24 semaines	504	26,3 ans (plage de 12 à 64 ans)	Hommes : 51,2 % Femmes : 48,8 %
Essai 2 (sujets hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et présentant une deuxième mutation susceptible de répondre à l'association tézacaftor/ivacaftor)	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec permutation	Tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor q12h, ou ivacaftor 150 mg q12h, ou placebo correspondant Voie orale Deux périodes de traitement de 8 semaines, avec période de sevrage thérapeutique de 8 semaines entre chaque période de traitement	244	34,8 ans (plage de 12 à 72 ans)	Hommes : 45,1 % Femmes : 54,9 %

L'essai 1 était un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo de 24 semaines. Un total de 504 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 26,3 ans), homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*, ont été répartis de façon aléatoire (rapport de 1:1 : 248 pour SYMDEKO, 256 pour le placebo). Les patients présentaient un VEMS prédit à la sélection de 40 à 90 %. Le VEMS prédit moyen au départ était de 60,0 % [plage de 27,8 à 96,2 %]. Le paramètre d'efficacité principal était la variation de la fonction pulmonaire, déterminée par la variation absolue du VEMS prédit depuis le départ jusqu'à la semaine 24. Les variables d'efficacité secondaires clés étaient la variation relative depuis le départ du VEMS prédit jusqu'à la semaine 24; le nombre d'exacerbations pulmonaires depuis le départ jusqu'à la

semaine 24; la variation absolue depuis le départ à la semaine 24 de l'IMC; et la variation absolue du score respiratoire au questionnaire CFQ-R (mesure des symptômes respiratoires pertinents chez les patients atteints de FK, comme la toux, la production d'expectorations et la difficulté à respirer) depuis le départ jusqu'à la semaine 24. 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.

L'essai 2 était un essai de 8 semaines à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec 2 périodes de traitement, 3 traitements et permutation. Un total de 244 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 34,8 ans), hétérozygotes pour la mutation *F508del* et présentant une deuxième mutation susceptible de répondre à l'association tézacaftor/ivacaftor, ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir SYMDEKO, l'ivacaftor et un placebo et des séquences de traitement comprenant SYMDEKO, l'ivacaftor et un placebo. Chez les 244 patients inscrits, les mutations du *CFTR* suivantes étaient représentées : *P67L*, *D110H*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*. Les patients présentaient un VEMS prédit à la sélection de 40 à 90 %. Le VEMS prédit moyen au départ était de 62,3 % [plage de 34,6 à 93,5 %]. Sur les 244 patients retenus pour l'analyse de l'efficacité, 146 patients présentaient une mutation d'épissage et 98, une mutation faux-sens sur le second allèle; 161 patients ont reçu SYMDEKO, 156 patients, l'ivacaftor et 161 patients, le placebo. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la variation absolue moyenne depuis le début de l'étude du VEMS prédit moyen après 4 et 8 semaines de traitement. Le paramètre secondaire clé de l'efficacité était la variation absolue du score respiratoire moyen au questionnaire CFQ-R depuis le début de l'étude après 4 et 8 semaines de traitement.

Les patients des essais 1 et 2 ont continué de recevoir les traitements standard de la FK (p. ex. bronchodilatateurs, antibiotiques pour inhalation, dornase alpha et solution saline hypertonique) et étaient admissibles à un essai de prolongation ouvert de 96 semaines. Le génotype d'une mutation du gène *CFTR* précisée dans le protocole et le diagnostic de FK des patients étaient confirmés.

Les patients ayant des antécédents de colonisation par des microorganismes associés au déclin rapide de la fonction pulmonaire, comme *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou qui ont présenté des résultats anormaux à au moins 2 épreuves de la fonction hépatique à la sélection (ALT, AST, PA, GGT ≥ 3 x LSN ou bilirubine totale ≥ 2 x LSN) ou des taux d'AST ou d'ALT ≥ 5 x LSN, ont été exclus des deux essais.

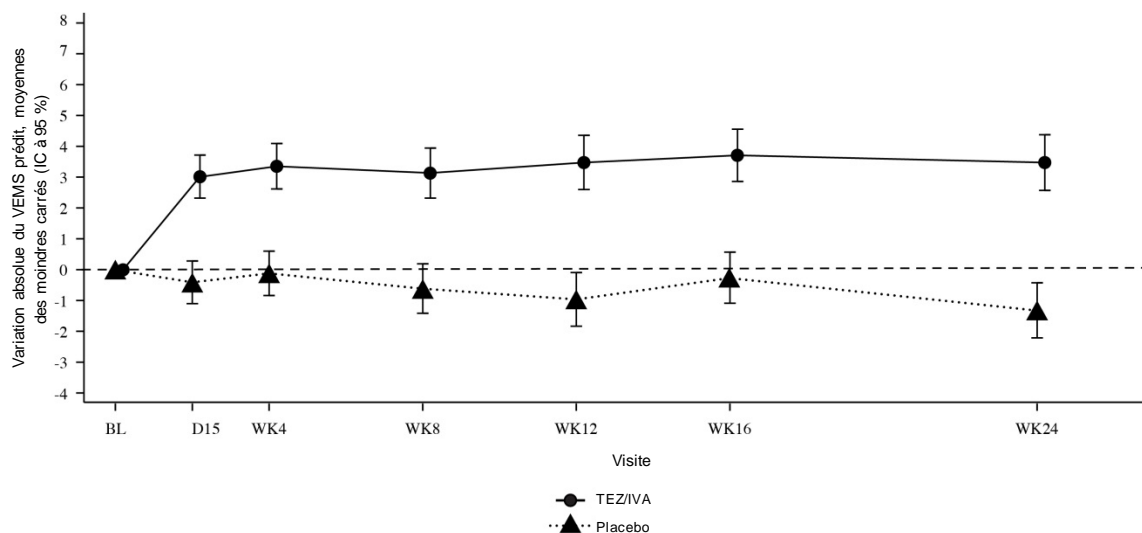
14.2 Résultats des essais

Essai chez les patients atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (essai 1)

Dans le cadre de l'essai 1, le traitement par SYMDEKO a entraîné une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit (Tableau 10). Ces variations ont persisté tout au long de la période de traitement de 24 semaines (Figure 1). L'amélioration du VEMS prédit a été observée sans égard à l'âge, au sexe, au VEMS prédit initial, à la colonisation par *Pseudomonas*, à l'utilisation concomitante de médicaments pour le traitement standard de la FK et à la région géographique. Voir le Tableau 10 pour obtenir un résumé des résultats des paramètres primaire et secondaires clés.

Tableau 9 : Analyses des paramètres primaire et secondaires clés d'évaluation de l'efficacité, ensemble d'analyse intégral (essai 1)[‡]			
Analyse	Données statistiques	Placebo N = 256	SYMDEKO N = 248
Paramètre primaire			
Variation moyenne absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 24 (points de pourcentage)	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	S.O.	4,0 (3,1, 4,8)
	Valeur <i>p</i>	S.O.	<i>p</i> < 0,0001*
Paramètres secondaires clés			
Variation relative du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	S.O.	6,8 (5,3, 8,3)
	Valeur <i>p</i>	S.O.	<i>p</i> < 0,0001*
Nombre d'exacerbations pulmonaires par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 24	Rapport de taux ^b (IC à 95 %)	S.O.	0,65 (0,48, 0,88)
	Valeur <i>p</i> Nombre d'événements (taux d'événements par année [†])	S.O. 122 (0,99)	<i>p</i> = 0,0054* 78 (0,64)
Variation absolue de l'IMC par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 (kg/m ²)	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	S.O.	0,06 (-0,08, 0,19)
Variation absolue du score respiratoire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements ^a (IC à 95 %)	S.O.	5,1 (3,2, 7,0)
<p>IMC : indice de masse corporelle; IC : intervalle de confiance; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (questionnaire modifié sur la fibrose kystique); S.O. : sans objet; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.</p> <p>[‡] Une procédure de tests hiérarchisés a été faite pour mesurer les paramètres d'évaluation primaire et secondaires clés vs le placebo; à chaque étape, il fallait obtenir une valeur <i>p</i> ≤ 0,05 et ce seuil de signification pour tous les tests précédents pour qu'il puisse être question de résultats statistiquement significatifs.</p> <p>* Indique des résultats statistiquement significatifs confirmés lors de la procédure de tests hiérarchisés. Les autres mesures d'efficacité ne sont pas tenues comme étant statistiquement significatives.</p> <p>[†] Taux d'événements estimé par année calculé sur 48 semaines par année.</p> <p>^a Différence entre les traitements = effet de SYMDEKO – effet du placebo</p> <p>^b Rapport de taux estimé (SYMDEKO vs placebo) : taux des événements liés à SYMDEKO, divisé par le taux des événements liés au placebo</p>			

Figure 1 : Variation absolue du VEMS prédit à chaque visite de l'essai 1



Essai chez les patients atteints de FK qui sont hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et qui présentent une deuxième mutation susceptible de répondre à l'association tézacaftor/ivacaftor (essai 2)

Dans le cadre de l'essai 2, le traitement par SYMDEKO a entraîné une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit (Tableau 11). L'amélioration du VEMS prédit a été observée sans égard à l'âge, à la gravité de la maladie, au sexe, à la classe de mutations, à la colonisation par *Pseudomonas*, à l'utilisation concomitante de médicaments pour le traitement standard de la FK et à la région géographique. Voir le Tableau 11 pour obtenir un résumé des résultats des paramètres primaire et secondaires clés.

Tableau 10 : Analyses des paramètres primaire et secondaires clés d'évaluation de l'efficacité, ensemble d'analyse intégral (essai 2)				
Analyse	Données statistiques	Placebo N = 161	Ivacaftor N = 156	SYMDEKO N = 161
Variation absolue du VEMS prédit entre le début de l'étude et la moyenne des semaines 4 et 8 (points de pourcentage)	Différence entre le traitement et le placebo (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>	S.O. S.O.	4,7 (3,7, 5,8) <i>p</i> < 0,0001	6,8 (5,7, 7,8) <i>p</i> < 0,0001
	Différence entre le traitement et l'IVA (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>	S.O. S.O.	S.O. S.O.	2,1 (1,2, 2,9) <i>p</i> < 0,0001
Variation absolue du score respiratoire CFQ-R entre le début de l'étude et la moyenne des semaines 4 et 8 (points)	Différence entre le traitement et le placebo (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>	S.O. S.O.	9,7 (7,2, 12,2) <i>p</i> < 0,0001	11,1 (8,7, 13,6) <i>p</i> < 0,0001
	Différence entre le traitement et l'IVA (IC à 95 %)	S.O.	S.O.	1,4 (-1,0, 3,9)
IC : intervalle de confiance; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (questionnaire modifié sur la fibrose kystique); VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; IVA : ivacaftor; S.O. : sans objet.				

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tézacaftor

Le tézacaftor n'a pas eu d'effets toxiques sur l'appareil reproducteur des rats et des rates à raison de 100 mg/kg/jour, soit la dose évaluée la plus élevée (environ 3 fois la DMRH d'après la somme des ASC du tézacaftor et de son métabolite M1).

Le tézacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez les rates et les lapines gravides à des doses correspondant à environ 3 fois et 1 fois, respectivement, l'exposition à la dose thérapeutique du tézacaftor chez l'humain.

Dans une étude sur le développement avant et après la naissance, le tézacaftor n'a pas non plus entraîné de problème de développement chez les petits des rates qui ont reçu le médicament par voie orale durant leur gestation à raison de 25 mg/kg/jour (environ 1 fois la DMRH d'après la somme des ASC du tézacaftor et de son métabolite M1). Une diminution du poids fœtal et un retard en début de développement du détachement du pavillon de l'oreille, de l'ouverture des yeux et du réflexe de redressement sur une surface ont été observés à une dose toxique pour la rate gravide (d'après la perte de poids de la rate gravide), la dose ayant entraîné une exposition environ 2 fois celle de la DMRH (d'après la somme des ASC du tézacaftor et de son métabolite M1 à une dose de 50 mg/kg/jour administrée à la rate gravide).

Le tézacaftor n'a pas entraîné d'effets génotoxiques dans le cadre des tests suivants : 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*.

Il ne s'est pas non plus révélé carcinogène dans un essai de 6 mois mené chez des souris transgéniques Tg.rasH2 ni dans un essai de 2 ans mené chez des rats Sprague-Dawley. À la dose non carcinogène (500 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), l'exposition plasmatique des souris mâles et femelles était d'environ 1,8 fois la somme des expositions plasmatiques au tézacafort et à son métabolite mesurées chez l'humain à la suite d'un traitement par l'association tézacafort/ivacaftor. À la dose non carcinogène (50 mg/kg/jour chez les mâles et 75 mg/kg/jour chez les femelles, doses les plus élevées testées), l'exposition plasmatique des rats était d'environ 2 à 3 fois la somme des expositions plasmatiques au tézacafort et à son métabolite mesurées chez l'humain à la suite d'un traitement par l'association tézacafort/ivacaftor.

Ivacaftor

L'ivacaftor n'est pas jugé comme un puissant inhibiteur du canal hERG. Aucune prolongation de l'intervalle QT liée à l'ivacaftor n'a été observée durant les essais télémétriques chez le chien après des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ni enregistrée à l'ÉCG réalisé dans le cadre d'essais sur l'administration répétée à des chiens durant une période maximale de 1 an à raison de 60 mg/kg/jour. L'ivacaftor a produit une augmentation liée à la dose, mais transitoire, des paramètres de la tension artérielle chez le chien après l'administration orale de doses uniques pouvant atteindre 60 mg/kg.

L'ivacaftor n'a pas eu d'effets toxiques sur l'appareil reproducteur des rats et des rates à raison de 100 mg/kg/jour. Une réduction de l'indice de fertilité global, du nombre de gestations, du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation ainsi que des changements du cycle œstral ont été observés chez les rates recevant une dose de 200 mg/kg/jour. Une légère réduction du poids des vésicules séminales a été observée chez les mâles recevant une dose de 200 mg/kg/jour.

L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène chez le rat à raison de 200 mg/kg/jour et le lapin à raison de 100 mg/kg/jour (doses environ 6 et 16 fois, respectivement, la DMRH d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et ses métabolites). Une diminution du poids fœtal et une légère augmentation des variations courantes du développement squelettique ont été observées à une dose toxique pour les femelles gravides, dose ayant entraîné une exposition 6 fois celle de la DMRH.

Des cataractes ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu des doses d'ivacaftor de 10 mg/kg/jour et plus du jour 7 au jour 35 suivant la naissance (0,25 fois la DMRH d'après l'exposition générale à l'ivacaftor et à ses métabolites lorsque ce médicament est administré en concomitance avec le tézacafort sous la forme de l'association tézacafort/ivacaftor). On n'a pas observé de cataractes chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor des jours 7 à 17 de gestation, ni chez les ratons exposés à l'ivacaftor dans une certaine mesure par l'ingestion de lait jusqu'au jour 20 suivant leur naissance, ni chez les rats âgés de 7 semaines, ni chez les chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor.

L'ivacaftor n'a pas entraîné d'effets génotoxiques dans le cadre des tests suivants : 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*.

Des études d'une durée de 2 ans chez des souris CD-1 et des rats Sprague-Dawley 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),

l'exposition plasmatique des souris à l'ivacaftor d'après l'ASC était d'environ 2 fois la somme des expositions plasmatiques à l'ivacaftor et à ses métabolites mesurées chez l'humain à la suite d'un traitement par l'association tézacaftor/ivacaftor. À la dose non carcinogène (50 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée), l'exposition plasmatique des rats à l'ivacaftor d'après l'ASC était d'environ 9 fois la somme des expositions plasmatiques à l'ivacaftor et à ses métabolites mesurées chez l'humain à la suite d'un traitement par l'association tézacaftor/ivacaftor.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr **SYMDEKO**^{MC}
Comprimés de tézacaftor à 100 mg et d'ivacaftor à 150 mg
et
comprimés d'ivacaftor à 150 mg

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

Quelles sont les raisons d'utiliser SYMDEKO?

SYMDEKO est utilisé dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 12 ans et plus qui :

- sont homozygotes pour la mutation F508del du gène régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique (gène CFTR); ou
- sont hétérozygotes pour la mutation F508del et qui présentent une des mutations du gène CFTR suivantes : P67L, D110H, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.

On ne sait pas si SYMDEKO est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Quels sont les effets de SYMDEKO?

- Le gène CFTR indique à vos cellules de produire la protéine CFTR. Cette protéine aide à transporter les ions chlorure à l'intérieur et à l'extérieur des cellules dans de nombreux organes de votre corps.
- Les personnes atteintes de FK ont une moindre quantité et(ou) une altération du fonctionnement de la protéine CFTR.
- SYMDEKO renferme les deux ingrédients suivants :
 - Le tézacaftor, un correcteur du CFTR. Il augmente la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules.
 - L'ivacaftor, un potentialisateur du CFTR. Il permet à la protéine CFTR à la surface des cellules de mieux fonctionner, permettant à plus d'ions chlorure de passer.

Quels sont les ingrédients de SYMDEKO?

Ingrédients médicinaux : tézacaftor et ivacaftor

Ingrédients non médicinaux :

Comprimé de tézacaftor et d'ivacaftor

Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et succinate d'acétate d'hypromellose

Enrobage par film : Dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose/hypromellose 2910, oxyde de fer jaune et talc

Comprimé d'ivacaftor

Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et succinate d'acétate d'hypromellose

Enrobage par film : Alcool polyvinylique, cire de carnauba, colorant bleu FD&C n° 2, dioxyde de titane, PEG 3350 et talc

Encre d'imprimerie : Hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, oxyde de fer noir et propylène glycol

SYMDEKO est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimé : tézacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg et ivacaftor 150 mg.

Ne prenez pas SYMDEKO si :

- Vous présentez une allergie (hypersensibilité) :
 - au tézacaftor;
 - à l'ivacaftor;
 - à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux ou à n'importe lequel des ingrédients des composants du contenant.

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

- avez une maladie du foie. Votre médecin devra peut-être modifier votre dose de SYMDEKO;
- avez une maladie du rein;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si SYMDEKO peut nuire au fœtus. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez SYMDEKO pendant votre grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si SYMDEKO peut passer dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devriez prendre SYMDEKO pendant que vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Cataractes

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

Résultats d'analyses anormaux

Des résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie ont été observés chez certaines personnes prenant SYMDEKO.

Votre médecin vous soumettra à des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie :

- avant que vous preniez SYMDEKO;
- tous les 3 mois de la première année de votre traitement par SYMDEKO; et
- chaque année de votre traitement par SYMDEKO.

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

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants, ce qui peut être un signe de problème de foie :

- douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen)
- jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux
- perte d'appétit
- nausées ou vomissements
- urine foncée

- selles pâles
- démangeaisons de la peau

Enfants

SYMDEKO n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans. On ne sait pas si SYMDEKO est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Conduire et faire fonctionner des machines

La prise de SYMDEKO peut être associée à des étourdissements. Avant de conduire ou de faire fonctionner des machines, attendez de voir comment vous répondez à SYMDEKO.

Chez les enfants : Vous ou la personne qui soigne votre enfant devez le superviser lorsqu'il prend SYMDEKO. Attendez de voir si votre enfant présente des étourdissements après la prise de SYMDEKO avant de le laisser faire de la bicyclette ou toute autre activité qui nécessite son entière attention.

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

Les produits suivants peuvent interagir avec SYMDEKO :

- Médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole et le fluconazole).
- Médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes (tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la rifampicine et la rifabutine). Vous ne devez pas prendre SYMDEKO avec la rifampicine et la rifabutine.
- Médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie (tels que le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne). Vous ne devez pas prendre SYMDEKO avec ces médicaments.
- Warfarine (médicament utilisé pour prévenir la formation ou l'élargissement des caillots sanguins).
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète (tels que le glimépiride et le glipizide).
- Digoxine (médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive ou un problème lié au rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire).
- Médicaments utilisés après une greffe d'organe (tels que la cyclosporine, le tacrolimus et le sirolimus).
- Évérolimus (utilisé pour traiter certains types de cancer).
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*). Vous ne devez pas prendre SYMDEKO avec ce médicament.
- Aliments ou boissons contenant du jus de pamplemousse ou des oranges de Séville. Vous devez éviter de manger et de boire ces aliments et boissons.

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

Comment prendre SYMDEKO :

- **Pour que la bonne quantité de médicament entre dans votre corps, SYMDEKO doit toujours être pris avec des aliments contenant des matières grasses.** Le contenu en matières grasses des repas et des collations recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique est 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 de la viande.
- Prenez SYMDEKO en respectant exactement les directives de votre médecin, même si vous vous sentez bien.
- Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la façon de prendre SYMDEKO.

Dose habituelle :

Pour retirer le comprimé, poussez-le à travers le papier à l'arrière de la plaquette alvéolée.

Dose du matin : Prenez 1 comprimé jaune (tézacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg). Avalez-le **en entier** avec des aliments contenant des matières grasses.

Dose du soir : Prenez 1 comprimé bleu clair (ivacaftor 150 mg) 12 heures après votre dose du matin. Avalez-le **en entier** avec des aliments contenant des matières grasses.

- Ne changez pas la dose de SYMDEKO et ne cessez pas de le prendre sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.
- Il se peut que votre médecin doive modifier la dose si vous avez une maladie du foie ou si vous prenez des médicaments qui peuvent interagir avec SYMDEKO.

Renouvellement de votre ordonnance :

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance à la pharmacie 7 à 10 jours avant d'avoir pris votre dernière dose de SYMDEKO.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de SYMDEKO, 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 SYMDEKO et que :

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

Quels sont les effets secondaires possibles de SYMDEKO?

En prenant SYMDEKO, 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.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Maux de tête
- Rhume
- Nausées
- Nez bouché
- Étourdissements

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
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 incommodants qui ne sont pas mentionnés dans le présent document ou qui deviennent graves au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

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

- En visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

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

Conserver à une température de 30 °C ou moins.

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 SYMDEKO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour obtenir la monographie complète du produit, qui est destinée aux professionnels de la santé et renferme ces Renseignements pour les patients sur les médicaments, visitez le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant <http://www.vrx.ca> ou composez le 1-877-634-VRTX (8789).

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated a rédigé ce dépliant.

© 2018 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

SYMDEKO est une marque de commerce de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Dernière révision : 27 juin 2018